

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2000年12月21日 (21.12.2000)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 00/76980 A1

(51) 国際特許分類: C07D 213/82, 239/42, 239/47, 239/48, 403/12, 405/12, 409/12, 401/12, A61K 31/455, 31/505, 31/506, 31/5377, A61P 43/00, 9/10, 29/00, 35/00, 13/12

(21) 国際出願番号: PCT/JP00/03768

(22) 国際出願日: 2000年6月9日 (09.06.2000)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願平11/163344 1999年6月10日 (10.06.1999) JP
特願平11/165217 1999年6月11日 (11.06.1999) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 山之内製薬株式会社 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒103-8411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてののみ): 鈴木貴之 (SUZUKI, Takayuki) [JP/JP]. 恩田健一 (ONDA, Kenichi) [JP/JP]. 村上 猛 (MURAKAMI, Takeshi) [JP/JP]. 根来賢二 (NEGORO, Kenji) [JP/JP]. 八尋 清 (YAHIRO, Kiyoshi) [JP/JP]. 丸山龍也 (MARUYAMA, Tatsuya) [JP/JP]. 島谷彰良 (SHIMAYA, Akiyoshi) [JP/JP]. 太田光昭 (OHTA, Mitsuki) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP).

(74) 代理人: 長井省三, 外 (NAGAI, Shozo et al.); 〒174-8612 東京都板橋区蓮根三丁目17番1号 山之内製薬株式会社 特許部内 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL,

[続葉有]

(54) Title: NOVEL NITROGEN-CONTAINING HETEROCYCLIC DERIVATIVES OR SALTS THEREOF

(54) 発明の名称: 新規な含窒素複素環誘導体又はその塩

(57) Abstract: Compounds which are useful as preventives or remedies for complications of diabetes based on protein kinase C inhibition. Nitrogen-containing heterocyclic derivatives characterized by the chemical structure in that a nitrogen-containing heterocycle having carbamoyl is bonded to aryl, cycloalkyl or heteroaryl via a nitrogen atom, and to optionally substituted alkylene, etc. via another nitrogen atom, for example, 4-benzyloxy-2-[(2-dimethylaminoethyl)amino]-6-(3-methylanilino)pyrimidine-5-carboxamide. These compounds well inhibit PKC activity and exert a favorable effect of ameliorating complications of diabetes.

(57) 要約:

プロテインキナーゼC阻害に基づく糖尿病性合併症の予防・治療剤として有用である化合物を提供する。

カルバモイル基を有する含窒素複素環が、N原子を介してアリール、シクロアルキル、又はヘテロアリールと結合し、さらに別のN原子を介して置換基を有しても良い低級アルキレン等と結合していることを化学構造上の特徴とする、4-ベンジルオキシ-2-[(2-ジメチルアミノエチル)アミノ]-6-(3-メチルアニリノ)ピリミジン-5-カルボキサミドなどの含窒素複素環誘導体又はその塩に関する。

本発明化合物はPKC活性を良好に阻害し、また、良好な糖尿病性合併症改善を示した。



WO 00/76980 A1



PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

添付公開書類:
— 国際調査報告書

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

明 細 書

新規な含窒素複素環誘導体又はその塩

技術分野

本発明は、医薬、特にプロテインキナーゼC（PKC）阻害剤として有用な、新規な含窒素複素環誘導体又はその塩並びにその医薬組成物に関する。

背景技術

プロテインキナーゼC（PKC）は、脂質によって活性化されるという特徴をもつセリン／スレオニンキナーゼである。PKCは、細胞における遺伝子発現ならびに細胞分化および増殖の制御において重要な役割を果たしている。現在、分子構造と活性化機構から10のアイソザイムに分類されている（*Biochem J* 291:329-343（1993））。PKCは、長さが592～737個のアミノ酸で構成される単一のポリペプチドであり、調節ドメインおよび触媒ドメインからなる。これらのドメインはさらによく保存された領域とそれらを隔てる領域に分けることができる。PKCの触媒ドメインは他のプロテインキナーゼにおいて見られる触媒ドメインに非常に類似しているが、調節ドメインはPKCに独特のものである。PKCアイソザイムは、アミノ酸レベルで40～80%の相同性を有することが知られている。

PKCは、膜リン脂質、カルシウムおよびある種の膜脂質（ホスホリパーゼ活性化により生成するジアシルグリセロール）などの多くの因子によりアロステリックに調節される酵素である（*Science* 258:607-614（1992））。PKCアイソザイム、 α 、 $\beta 1$ 、 $\beta 2$ および γ は、完全な活性化のために膜リン脂質、カルシウムおよびジアシルグリセロール／ホルボールエステルを必要とする。PKCの δ 、 ϵ 、 η 、および θ 型の活性化はカルシウム非依存性である。また、PKCの ζ および ι 型はカルシウムおよびジアシルグリセロールの両方に非依存性であり、活性化には膜リン脂質のみを必要とすると考えられている。

疾患の発症や進展において、特定のPKCアイソザイムが関与していることが知られている。例えば、糖尿病において見られる血中グルコース濃度の上昇は、網膜における $\beta 1$ および $\beta 2$ アイソザイムを活性化させる（*Am J Physiol* 265:E783-793（1993））。糖尿病の腎組織においても、 $\beta 1$ アイソザイムの活性化がみられる（*J Clin Invest* 100:115-126（1997））。また、血管組織や心臓

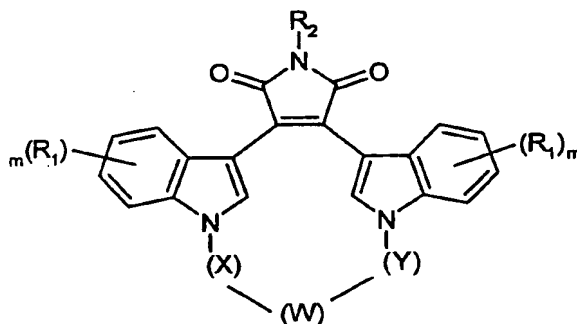
でも β 2アイソザイムの活性化が報告されている(Proc Natl Acad Sci USA 89:11059-11063 (1992))。また、 β 2アイソザイムは白血球細胞の分化/増殖に関与することが示されている(J Biol Chem 269:23230-23235 (1994))。

上述の如く、PKCは特定の疾患の発症や進展において重要な役割を果たしており、PKCに特異的な阻害物質は、有効な治療薬となる可能性が考えられる。糖尿病において、 β アイソザイムの活性化は細胞外基質やサイトカインの産生亢進、ホスホリパーゼA2活性化およびNa/K-ATPaseの阻害を引き起こし、様々な合併症を惹起する可能性が示唆されている(Diabetes 47:859-866 (1998))。事実、 β アイソザイムに対して強力な阻害作用を示す薬剤は、上記の異常の改善とともに糖尿病性腎症および網膜症の改善作用を有することが示されている(Science 272:728-731 (1996)、J Clin Invest 100:115-126 (1997))。

PKC阻害薬としては、微生物が生産するアルカロイドであるスタウロスポリンが、強力な阻害薬として知られている(Biochem Biophys Res Commun 135:397-402 (1986))。しかし、この薬剤および類縁の化合物の疾患治療薬としての有用性は、他のプロテインキナーゼに対する阻害の特異性の欠如により制限されている(J Med Chem 39:2664-2671 (1996))。すなわち、スタウロスポリンには、選択性欠如による毒性発現が懸念される。

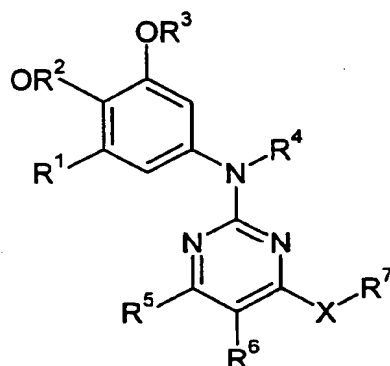
さらにスタウロスポリンに類似した構造の化合物、ビスインドリルマレイミドは他のプロテインキナーゼに比較しPKCに選択性が高い化合物として知られている(J Med Chem 35:994-1001 (1992))。

ビスインドリルマレイミドとしては、特開平7-215977号に下記一般式で示される化合物が、糖尿病性合併症に有効であることが記載されている。



(式中の記号は上記公報参照。)

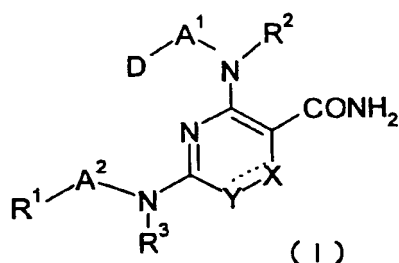
また、WO 97/19065号には、下記一般式で示される化合物がプロテインキナーゼ阻害剤として有用であることが記載されているが、糖尿病性合併症に有効であることは、示唆も開示もされていない。



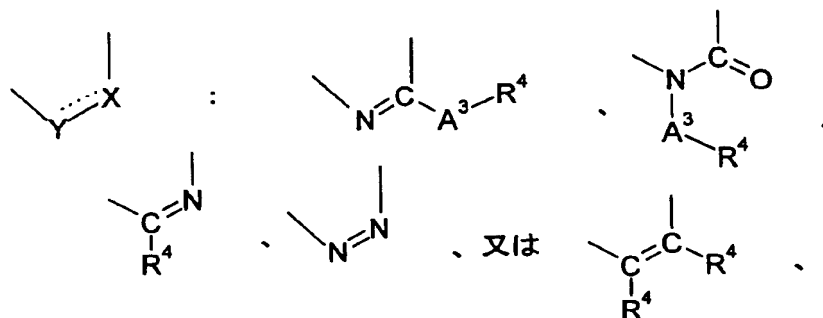
(式中の記号は上記公報参照。)

発明の開示

本発明者等は、カルバモイル基を有する含窒素複素環が、N原子を介してアリール、シクロアルキル、又はヘテロアリールと結合し、さらに別のN原子を介して置換基を有しても良い低級アルキレン等と結合していることを化学構造上の特徴とする、下記一般式(1)で示される含窒素複素環誘導体又はその塩が、優れたプロテインキナーゼC阻害作用を有することを見出し、本発明を完成した。すなわち本発明は、下記一般式(1)で示される含窒素複素環誘導体又はその塩、並びにそれらを有効成分とする医薬組成物、特に糖尿病性合併症治療剤に関する。



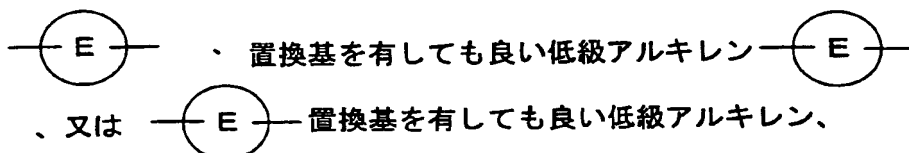
(上記式中の記号は、それぞれ以下の意味を有する。



D : 置換基を有しても良いアリール、置換基を有しても良いシクロアルキル、又は置換基を有しても良いヘテロアリール、

R¹ : -N(R⁵)R⁶、-置換基を有しても良い低級アルキレン-N(R⁵)R⁶、OH、又は置換基を有しても良いヘテロアリール、

A¹、A² : 同一又は異なって、置換基を有しても良い低級アルキレン、結合、



E環 : 置換基を有しても良いシクロアルキレン、置換基を有しても良いアリーレン、又は置換基を有しても良いヘテロアリーレン、

A³ : NR⁷、CO、O、S、置換基を有しても良い低級アルキレン、又は結合、

R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶及びR⁷ : 同一又は異なって、水素原子、ハロゲン、OH、NH₂、CN、-CHO、-C(=NH)-NH₂、置換基を有しても良い低級アルキル、-C(=O)-置換基を有しても良い低級アルキル、-C(=O)-O-置換基を有しても良い低級アルキル、-SO₂-置換基を有しても良い低級アルキル、-C(=O)-置換基を有しても良いヘテロアリール、置換基を有しても良いシクロアルキル、置換基を有しても良いアリール、置換基を有しても良い

ヘテロアリアル、置換基を有しても良い低級アルキル- O -置換基を有しても良い低級アルキル、

但し、 R^1 と R^3 とは隣接する A^2 及び N と一体となって、置換基を有しても良いヘテロアリアルを表しても良く、また R^5 が水素原子の場合は R^6 は水素原子以外の基を意味する)

以下、本発明化合物(1)につき詳述する。

本明細書中の一般式の定義において「低級」なる用語は、特に断らない限り、炭素数が1~6の直鎖又は分枝状の炭素鎖を意味する。従って「低級アルキル」としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、*tert*-ペンチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、1, 2-ジメチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1-メチルペンチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル等が挙げられる。これらの中では炭素数1~3のものが好ましく、メチル、エチルが特に好ましい。

「低級アルキレン」としては、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン等の他、メチルメチレン等の枝分かれを有した低級アルキレンであっても良い。

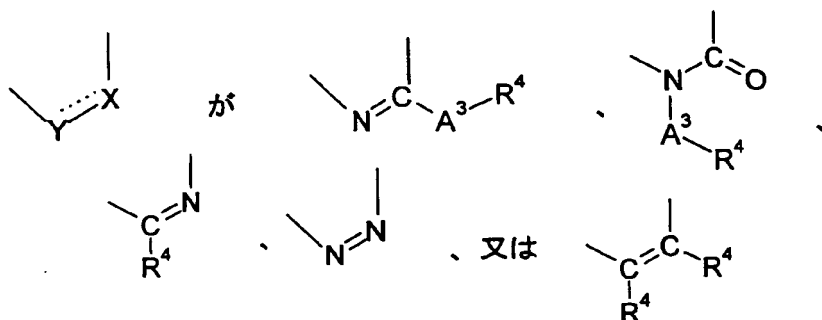
「シクロアルキル」としては、炭素数3~8のシクロアルキルを意味する。特に5員及び6員シクロアルキルが好ましい。

「アリアル」としては、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、インダニル、フルオレニル等が挙げられる。

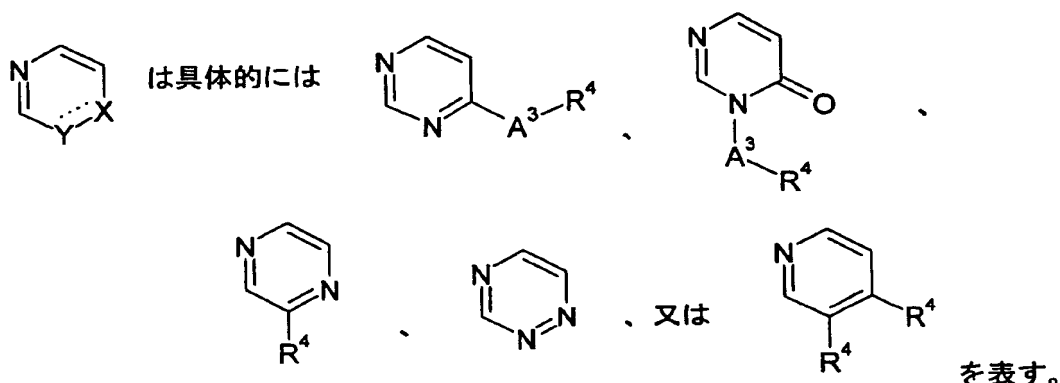
「ヘテロアリアル」としては、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピリダジニル、ピラジル、チアジアゾリル、トリアゾリル及びテトラゾリル等の単環ヘテロアリアル、インドリル、ナフチリジニル、ピリドピリミジニル、2, 3-メチレンジオキシフェニル、2, 3-ジヒドロインドリル、1, 3-ジヒドロイソインドリル、1, 3-ジヒドロイソベンゾフラニル、3-オキソイソインドリル、2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリニル、1, 1-ジオキソベンゾチオフェニル、9-オキソフルオレニル等の二環式又は三環式ヘテロアリアルが挙げられる。

「シクロアルキレン」、「アリーレン」、及び「ヘテロアリーレン」は上述した「シクロアルキル」、「アリアル」、及び「ヘテロアリアル」がそれぞれ結合手を2個有することを意味する。

一般式(1)の式中、YとXとの結合は二重結合の場合と、単結合の場合があり、



の場合、含窒素複素環



「置換基を有しても良いアリール」、「置換基を有しても良いシクロアルキル」、「置換基を有しても良いヘテロアリール」、「置換基を有しても良い低級アルキレン」、「置換基を有しても良いシクロアルキレン」、「置換基を有しても良いアリーレン」、「置換基を有しても良いヘテロアリーレン」、及び「置換基を有しても良い低級アルキル」の「置換基」としては、COOH、OH、ハロゲン原子、NO₂、CN、NH₂、SO₂NH₂、COO-低級アルキル、CONH-(低級アルキル)、NH-(低級アルキル)、N-(低級アルキル)₂、低級アルキル、-O-低級アルキル、ハロゲノ低級アルキル、-O-ハロゲノ低級アルキル、-S-低級アルキル、-SO₂-低級アルキル、-SO₂NH-(低級アルキル)、-SO₂N-(低級アルキル)₂、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、=O、=CH₂、低級アルキル-アリーール、低級アルキル-O-低級アルキル-アリーール等が挙げられるが、これらに制限されるものではなく、この分野の通常の置換基であればいずれでも良い。また1～3個の置換基を取り得る。

「ハロゲン原子」はフッ素原子、塩素原子、ヨウ素原子、臭素原子が挙げられる。

また、本発明化合物には上記互変異性体のほか、幾何異性体、光学異性体などの各種の異性体の混合物や単離されたものが含まれる。

本発明化合物(1)は、酸付加塩を形成する場合がある。また、置換基の種類によっては塩基との塩を形成する場合もある。かかる塩としては、具体的には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の鉱酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸等の有機酸、アスパラギン酸、グルタミン酸などの酸性アミノ酸との酸付加塩、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウムなど無機塩基、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミンなどの有機塩基、リジン、オルニチンなどの塩基性アミノ酸との塩やアンモニウム塩等が挙げられる。

更に本発明は、化合物(1)の水和物、製薬学的に許容可能な各種溶媒和物や結晶多形等も含まれる。なお、当然のことながら、本発明は後記実施例に記載された化合物に限定されるものではなく、一般式(1)で示される含窒素複素環誘導体又はその製薬学的に許容される塩の全てを包含するものである。

なお、本発明化合物には、生体内において代謝されて前記一般式(1)を有する化合物またはその塩に変換される化合物、いわゆるプロドラッグもすべて含むものである。本発明化合物のプロドラッグを形成する基としては、Prog. Med. 5:2157-2161 (1985)に記載されている基や、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163~198頁に記載されている基が挙げられる。

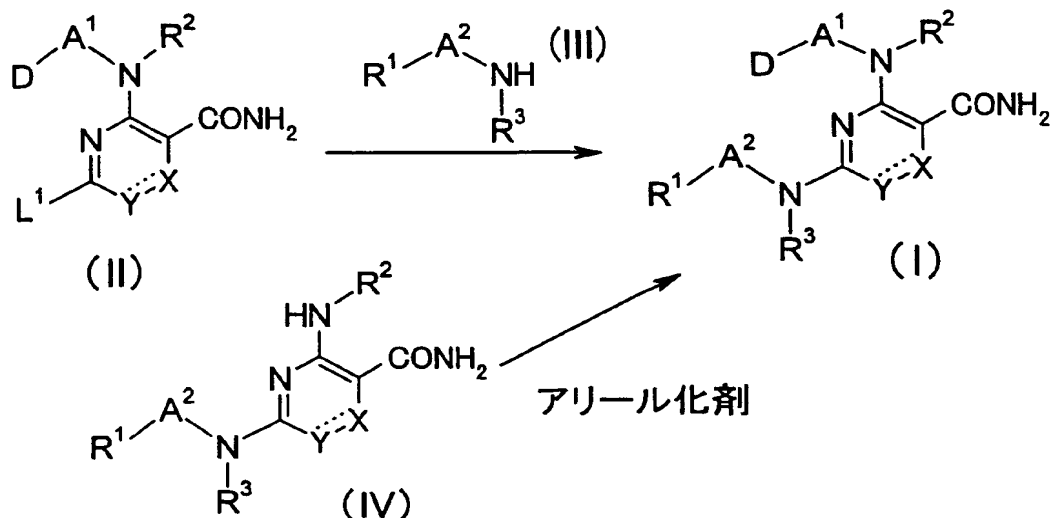
(製造法)

本発明化合物及びその製薬学的に許容される塩は、その基本骨格あるいは置換基の種類に基づく特徴を利用し、種々の公知の合成法を適用して製造することができる。その際、官能基の種類によっては、当該官能基を原料ないし中間体の段階で適当な保護基、すなわち容易に当該官能基に転化可能な基に置き換えておくことが製造技術上効果的な場合がある。しかるのち、必要に応じて保護基を除去し、所望の化合物を得ることができる。このような官能基としては例えばアミノ基、水酸基、カルボキシル基等を挙げることができ、それらの保護基としては例えばグリーン(Greene)及びウッツ(Wuts)著、「Protective Groups in Organic Synthesis (第2版)」に記載の保護基を挙げることができ、これらを反応条件に応

じて適宜用いればよい。

以下に本発明化合物の代表的な製造法を説明する。

製法 1



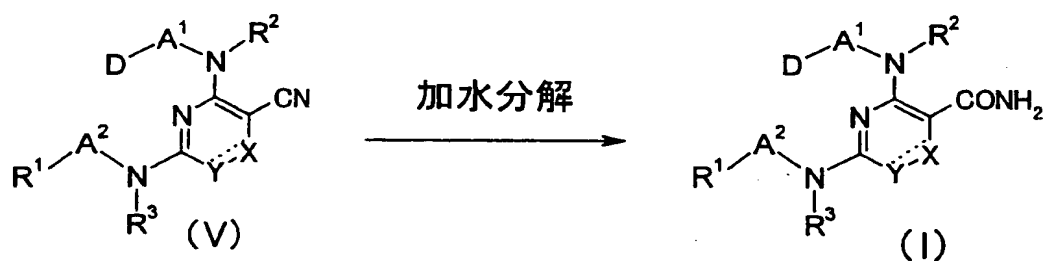
(式中のL¹は脱離基を意味し、D環、A¹、A²、R¹、R²、R³、X、Yの記号は前記と同様)

本製法は化合物(II)又は化合物(IV)から化合物(I)を得る方法である。脱離基L¹としては、例えばハロゲン原子、メチルスルファニル、メタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、1H-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ等が挙げられる。化合物(II)を用いた時は、求核剤(III)を等モル乃至過剰量使い化合物(I)を得る事ができる。化合物(IV)を用いた時は、トリアリールビスムチン、アリールハライド、アリールトリフレート、アリールボロン酸等のアリール化剤を反応させ(I)を得る事ができる。また、得られた化合物(I)にN-クロロコハク酸イミドやN-ブromoコハク酸イミド、又はキセノンジフルオリド等のハロゲン化剤を作用させ含窒素複素環環上にハロゲン化を行う事ができる。いずれの反応も無溶媒若しくはベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、アセトニトリル(MeCN)、酢酸エチル等の反応に不活性な溶媒中、室温乃至加熱還流下行うことができ、反応温度は化合物により適宜設定できる。化合物によっては、有機塩基(好ましくは、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン)又は金属塩塩基(好ましくは、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム

ム) 又は金属塩塩基と18-クラウン-6等の包接化合物の存在下に行うのが有利な場合がある。

尚本製造法により得られた化合物が、水酸基やアミノ基やカルボキシル基を保護した官能基(具体的にはベンジルアミン部のベンジルやアルコキシエステル部のアルコキシ等の前述した「Protective Groups in Organic Synthesis (第2版)」に記載の保護基)を有する場合は、常法に従い保護基部分を脱離させ、アミノ基や水酸基やカルボキシル基を有する化合物を製造することができる。

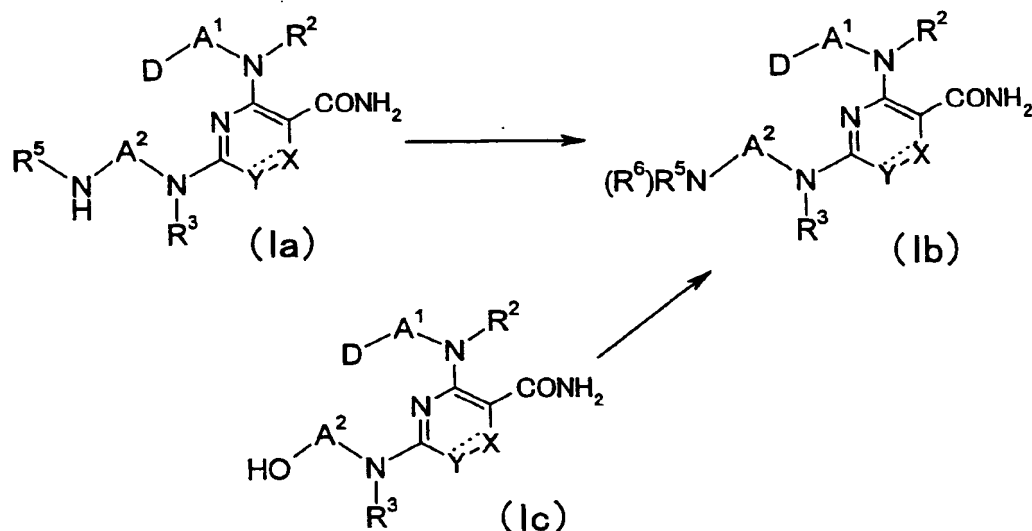
製法2



(式中の記号は前記と同様)

本製法はニトリル化合物(V)を種々の条件下において加水分解し(I)を得る方法である。反応は無溶媒若しくはエーテル類、ハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール等のアルコール類、DMF、DMSO、ピリジン、水等の反応に不活性な溶媒中、硫酸、塩酸、臭化水素酸、ポリリン酸等の鉱酸、ギ酸、酢酸等の有機酸又は水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム或いはアンモニア等の塩基存在下、室温乃至加熱還流下行うことができる。さらに過酸化水素等の存在下に反応させるのが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。反応温度は化合物により適宜設定できる。

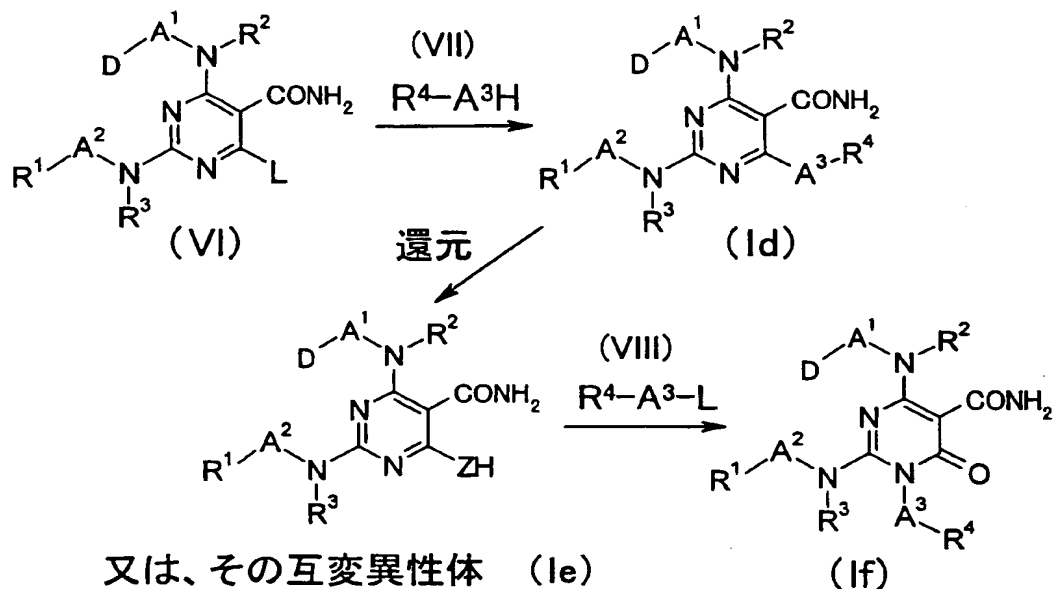
製法3



(式中の R^5 、 R^6 及びその他の記号は前記と同様)

本製法はアミノ基又は水酸基を有する化合物(Ia, Ic)より化合物(Ib)を得る方法である。化合物(Ia)を用いた時は、酸ハライドや対称型酸無水物や混合酸無水物の様な有機酸の活性誘導体と反応させることや、アルデヒド体及び水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム等金属水素錯化合物を用いる還元的アミノ化又はパラジウム-活性炭等金属触媒を用いる接触水素化により化合物(Ib)を得ることができる。水酸基を有する化合物(Ic)を用いた時は、常法により水酸基をハロゲン原子等の脱離基へと変換後、求核剤であるアミン化合物を等モル乃至過剰量使い化合物(Ib)を得ることができる。反応は無溶媒若しくは芳香族炭化水素類、エーテル類、ハロゲン化炭化水素類、DMF、MeCN等の溶媒中冷却乃至加熱還流下に行うことができる。反応温度は化合物により適宜設定できる。化合物によっては、ルイス酸の存在下に行うのが有利な場合がある。また、得られた化合物の R^3 が水素原子の場合も上記同様の方法で R^3 にアシルを導入する事ができる。

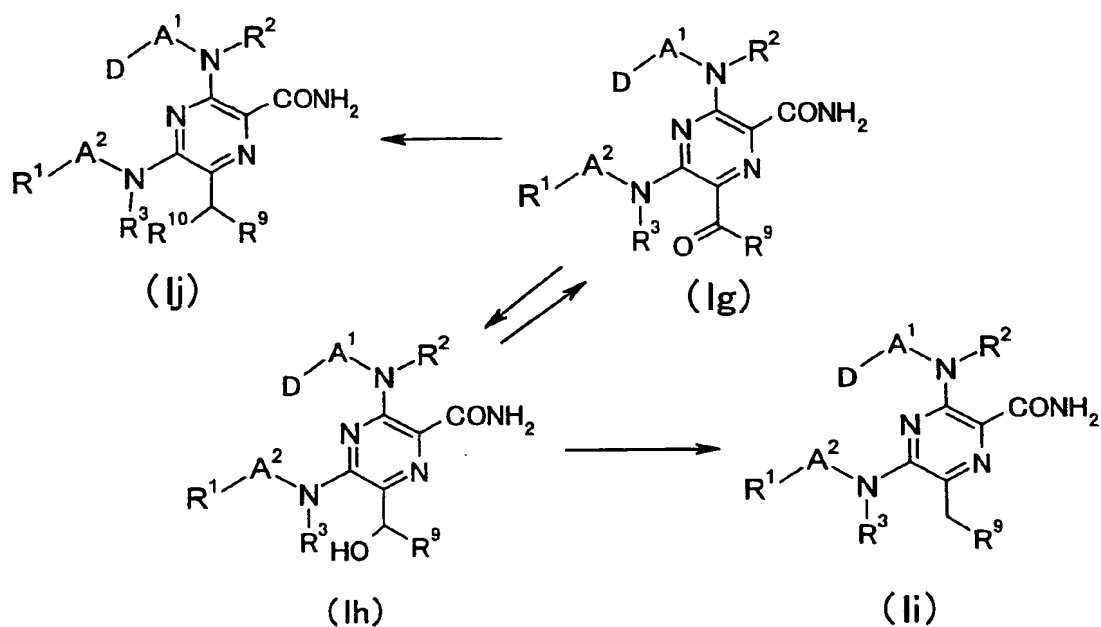
製法4



(式中のZはO,S又はNHを意味し、 A^3 , R^4 及びその他の記号は前記同様)

本製法は化合物(VI)と求核剤(VII)を用い、前記製法1と同様に行うことで化合物(Id)を得る方法である。 A^3 がNの場合は溶媒中有機塩基存在下で、 A^3 がO又はSの場合は金属塩塩基存在下行うのが好ましい。尚本製法で得られた化合物がベンジル基で保護されたヘテロ原子(Z)を有する場合は、前記のように常法に従いベンジル基を除去し化合物(Ie)を得ることができる。さらに、化合物(Ie)に化合物(VIII)を反応させ(If)を得る事ができる。反応は無溶媒若しくは芳香族炭化水素類、エーテル類、ハロゲン化炭化水素類、DMF、MeCN等の反応に不活性な溶媒中、水素化ナトリウム、カリウムセブトキシド、ブチルリチウム、ナトリウムアミド等の塩基存在下、室温乃至加熱還流下行うことができる。反応温度は化合物により適宜設定できる。

製法5

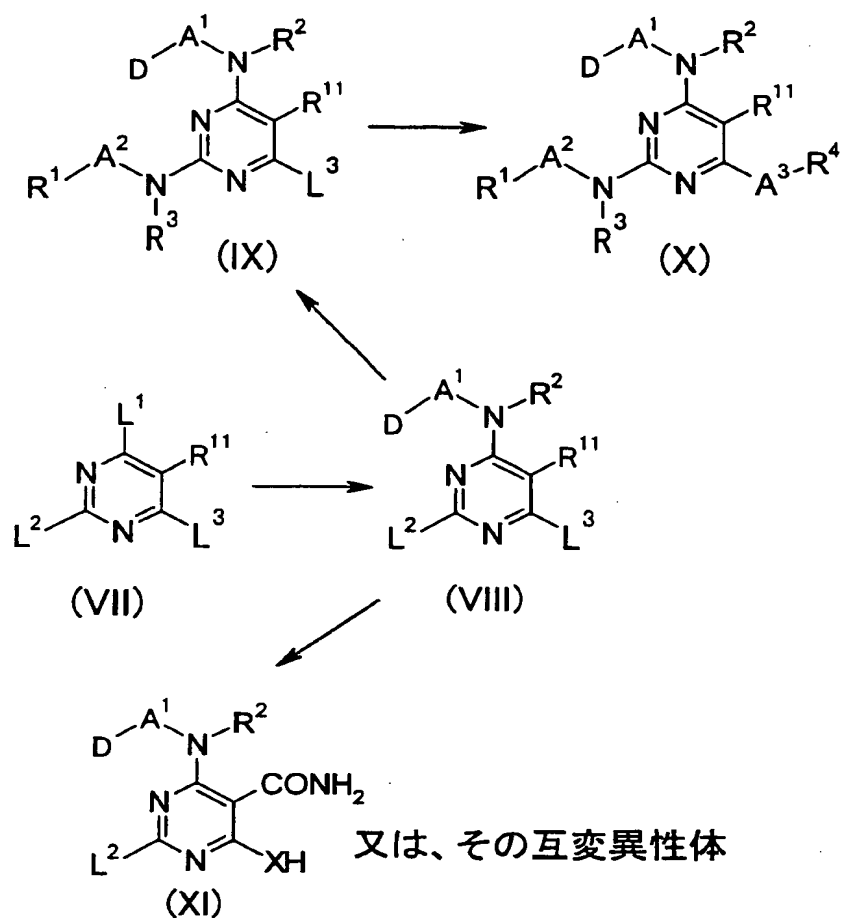


(式中の R^9 , R^{10} はそれぞれ置換基を有しても良い低級アルキル又はアリールを意味し、その他の記号は前記と同様)

本製法は化合物の酸素官能基を常法により変換し化合物(Ig, Ih, Ii, Ij)を得る方法である。化合物(Ig, Ih, Ii)は、酸化又は還元反応に付すことで相互に変換可能である。また化合物(Ig)を用いた時は、リンイリドや有機金属試薬を用いた反応に付すことによりカルボニル基に対する1,2-付加体(Ij)を得ることができる。反応は常法に従い無溶媒若しくは芳香族炭化水素類、エーテル類、ハロゲン化炭化水素類、DMF、MeCN等の反応に不活性な溶媒中、低温乃至加熱還流下行うことができる。反応温度は化合物により適宜設定できる。

以下、本発明化合物(1)の原料化合物の代表的な製造法を説明する。

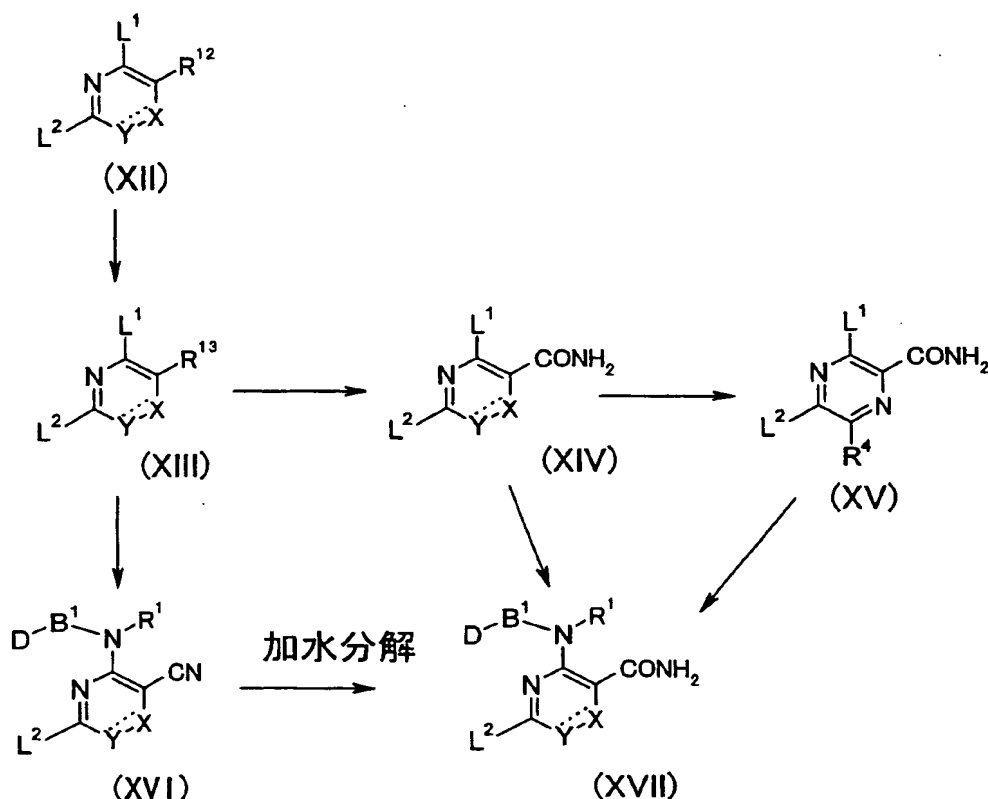
製法6



(式中の L^1 , L^2 , L^3 はそれぞれ脱離基を、 R^{11} はシアノ又はカルバモイルを意味し、その他の記号は前記と同様)

原料化合物(X)は、化合物(VII)に対し前記製法1と同様の置換反応を繰り返し行うことで中間体(VIII, IX)を経て得ることができる。原料化合物(XI)は、 R^{11} がシアノを有する中間体(VII)に対し前記製法2と同様に加水分解反応を行うことで得ることができる。

製法 7

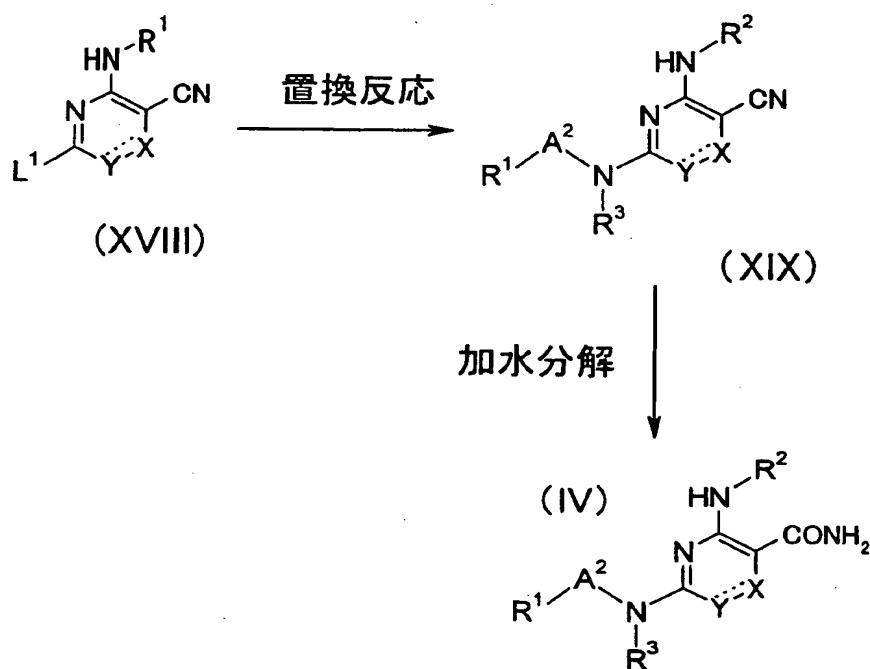


(式中の R^{12} は水素、カルボキシ又はカルバモイルを意味し、 R^{13} はホルミル、シアノ、カルバモイル及び R^4 を意味し、その他の記号は前記同様)

原料化合物 (XVII) は、化合物 (XIV, XV) に対し前記製法 1 と同様の置換反応を行うこと又は、シアノ化合物 (XVI) を前記製法 2 と同様の加水分解反応に付し得ることができる。中間体 (XV) は、ピラジン環を有する化合物 (XIV) に対して、前記製法 8 と同様の方法又はキセノンジフルオリドとトリフルオロ酢酸を用いたトリフルオロメチル化を行い得ることができる。カルバモイル中間体 (XIV) は、化合物 (XII) に対して、ホルムアミドと硫酸鉄と過酸化水素を用いた常法のラジカル反応に付すこと又は、リチウム 2,2,6,6-テトラメチルピペリジド等の有機アルカリ金属塩塩基を作用させた後、二酸化炭素等の求電子剤で処理することで含窒素複素環上にカルボキシ化を行った後、常法によりアミド化することで製造することができる。また R^{13} がホルミル基の (XIII) を用いた場合は、常法により酸化してカルボキシ基とした後、上記と同様にアミド化してカルバモイル中間体 (XIV) を得ることができる。中間体 (XIII) は、化合物 (XI) に対して、上記と同様に有機アルカリ金属塩塩基を作用させた後、

求電子剤を用いることで得ることができる。また R^{13} にエステルやシアノを有する (XIII) は、 R^{12} にカルボキシ基やカルバモイル基を有する化合物 (XII) に対して、常法により縮合反応や脱水反応を行うことで得ることができる。中間体 (XVI) は、 R^{13} がシアノの化合物 (XIII) に対し前記製法 1 と同様の置換反応を行うことで製造できる。通常、前記反応は、芳香族炭化水素類、エーテル類、ハロゲン化炭化水素類、DMF、ピリジン等の反応に不活性な溶媒中、冷却下乃至室温下に行う。

製法 8



(式中の記号は前記同様)

原料化合物 (IV) は、化合物 (XIX) のシアノを前記製法 2 と同様の加水分解反応に付し得ることができる。中間体 (XIX) は、化合物 (XVIII) に対して前記製法 1 と同様の置換反応を行うことで得ることができる。

上記各製法で得られた本発明化合物は、公知の方法、例えば、抽出、沈澱、分画クロマトグラフィー、分別結晶化、再結晶等により単離、精製することができる。また、本発明化合物の塩は、通常の造塩反応に付すことにより所望の塩に導くことができる。

各種異性体は異性体間の物理化学的な差を利用して常法により単離できる。例えば光学異性体は一般的な光学分割法、例えば分別結晶化又はクロマトグラフィー等により分離できる。

また光学異性体は、適当な光学活性原料化合物より製造できる。

産業上の利用可能性

本発明化合物は、医薬製剤の活性成分として有用である。特にPKC活性阻害作用を有するため、PKCの関与する、糖尿病性合併症、虚血、炎症および癌に関連した病状等の予防・治療剤として有用である。ここで糖尿病性合併症には、糖尿病性腎症、糖尿病性神経症、糖尿病性網膜症の他、心臓血管疾患、皮膚疾患が挙げられる。

本発明の化合物の作用は、以下に示す試験方法により確認された。

(試験方法)

1. PKC阻害試験 (SPAによるPKC活性の測定)

PKC阻害試験は (J. Bio. Chem. 260:10039-10043, 1985) に準じた方法により試験した。

SPA (Scintillation Proximity Assay) とは、Amersham社により開発された、シンチレーターを封入したプラスチックビーズの表面に放射活性を有する分子が近接 (結合) した場合にシンチレーションがおこる事を利用したシステムである。このビーズには予めストレプトアビジンがコーティングしてあり、基質ペプチドのビオチン部分がこれに結合するものである。

反応液 (組成: 2.5mM Unit PKC isozymes (Calbiochem社), 50mM HEPES (pH 7.5), 0.25mM EDTA, 0.125mM DTT, 12.5mM MgCl₂, 0.5mM EGTA, 0.75mM CaCl₂, 0.25% Triton X-100, 0.2μM ビオチン-ε-ペプチド (Biotin-ERM RPRKRQGSVRRRV, ペプチド合成機により合成), 0.2μM ATP, 0.2μCi [γ -³²P]-ATP (10mCi/ml, Amersham社), 50ng/ml フォルボール12, 13-ジブチレート (WAKO社), 184μg/ml フォスファチジルセリン (WAKO社) 50μl に、被験化合物のDMSO溶液を、1ウェル当たり2μl (DMSOの最終濃度は4%) 添加した。これをOptiPlate™ (PACKARD社) に調製し、室温で (20~25℃) で1時間静置しセリンリン酸化を行った。

反応停止液 (0.1mg SPAビーズ, 136μM ATP, 50mM HEPES (pH 7.5), 0.25mM EDTA, 0.125mM DTT, 12.5mM MgCl₂, 0.5mM EGTA, 0.75mM CaCl₂) を1ウェル当たり150μl 添加して反応を停止させた。

プレートにシールして攪拌し、室温で15分間静置した後、プレートを1500回転で

3分間遠心し、SPAビーズを沈降させた。TOP COUNT (PACKARD社) を用いて各ウェルの放射活性を測定し、PKCによるセリンリン酸化活性を算出した。

その結果、本発明化合物はPKCの活性を良好に阻害した。下記表Aに本発明の代表的化合物のPKC β 2阻害活性値を示す。

表A

| 実施例 | IC ₅₀ (μmol) | 実施例 | IC ₅₀ (μmol) |
|-------|-------------------------|-------|-------------------------|
| 17-1 | 0.0049 | 26-4 | 0.018 |
| 17-9 | 0.0033 | 26-21 | 0.0069 |
| 19-11 | 0.0073 | 26-24 | 0.063 |
| 23-1 | 0.073 | 28 | 0.061 |

2. PKC β 2阻害試験

PKC β 2阻害試験は (J. Biol. Chem, 268:9122-9129, 1993 及び Eur. J. Biochem, 194:89-94, 1990) に準じた方法により試験した。

1) 活性化型ヒトPKC β 2発現ベクターの作成

ヒト野生型PKC β 2遺伝子はヒト脾臓cDNAを鋳型とし、PCR法によりクローニングし、p cDNA3. 1発現ベクターに組み込んだ。このベクターおよび変異導入プライマーを用いてアミノ酸22-28 (7アミノ酸) を欠失させた活性化型PKC β 2発現ベクターを構築した。アミノ酸22-28は偽基質領域であり、PKC活性を抑制する働きを有する。この部分を欠失させることで活性化型PKC β を発現させることが可能となる。

2) PKC β 2阻害活性の測定

COS7細胞を24穴プレートに培養し、上記活性化型PKC β 2発現ベクターとpAP1-luciferaseレポータープラスミド (Stratagene社) をfugene (Roche Diagnostics社) を用いてトランスフェクトした。対照としてはp cDNA3. 1ベクターとレポータープラスミドをトランスフェクトした。遺伝子導入3時間後に被験化合物のDMSO溶液を1穴あたり1 μ l添加し (DMSOの最終濃度は0.1%)、24時間培養した。各穴に細胞溶解液 (25mM Tris-Cl (pH7.8), 2mM DTT, 2mM CDTA, 10% glycerol, 1% TritonX-100) を100 μ l添加し、回収した。回収した細胞溶解液20 μ lをチューブに分注し、ピッカジーン発光基質 (東洋インキ社) を添加し、発光を10秒間、ルミノメーター (Lu

mat LB9501、Berthold社)で測定した。PKC β 活性によるluciferase活性の亢進(活性化型PKC β 2をトランスフェクトした細胞のluciferase活性からpcDNA3.1をトランスフェクトした細胞のluciferase活性を減じた値)に対する被験化合物の抑制効果をPKC β 2阻害作用とした。

その結果、本発明化合物はPKC β 2活性を良好に阻害した。下記表Bに本発明の代表的化合物の活性値を示す。

表B

| 実施例 | IC ₅₀ (μ mol) | 実施例 | IC ₅₀ (μ mol) |
|-------|-------------------------------|------|-------------------------------|
| 17-1 | 0.38 | 26-5 | 0.094 |
| 19-11 | 0.1 | 27-1 | 0.11 |
| 19-18 | 0.096 | 28 | 0.038 |

3. 糖尿病性合併症改善試験

1) 糖尿病性腎症改善効果

糖尿病性腎症改善効果は(Science, 272:728-731, 1996)に準じた方法により確認した。

8週齢雄性Wistarラットにペントバルビタール麻酔下、ストレプトゾトシン(Sigma社)を60mg/kgで静脈内投与し、糖尿病を発症させる。ストレプトゾトシン投与翌日より、被験化合物を一日一回経口で8週間連続投与する。投与2, 4, 6, 8週目に採尿し、尿中の総蛋白質量、アルブミン量を測定する。糖尿病による総蛋白およびアルブミン漏出に対する化合物の抑制効果を糖尿病性腎症改善作用とした。

その結果、実施例17-1の化合物は、上記実験において10mg/kgの経口投与、8週後において、尿中アルブミン排泄量を抑制する傾向が認められた。

2) 糖尿病性神経症改善効果

糖尿病性神経症改善効果は(Eur. J. Endocrinol, 134:467-473, 1996)に準じた方法により確認した。

13週齢雄性Wistarラットにペントバルビタール麻酔下、ストレプトゾトシン(Sigma社)を50mg/kgで静脈内投与し、糖尿病を発症させる。ストレプトゾトシン投与翌々日より、被験化合物を一日一回経口で8週間連続投与する。連投後に坐骨神経における運動神経伝導速度を誘発電位測定装置(サイナックス1200、日本電気社)で測定する。糖尿病による神経伝導速度遅延に対する化合物の抑制効果を糖尿病性神経症改善作用と

する。

その結果、本発明化合物は良好な糖尿病性神経症改善効果を有することが明らかとなった。
本発明化合物の実施例17-1の結果を表Cに示す。

表C 薬物投与8週後の坐骨神経伝導速度 (m/sec)

| 正常群 (n=12) | 糖尿病群 (n=14) | 実施例17-1 (10 mg/kg) 投与群 (n=11) |
|------------|-------------|-------------------------------|
| 50.2±1.1 | 43.6±0.6 | 46.3±0.5 |

有意差検定：正常群 vs 糖尿病群： $p<0.001$ ，糖尿病群 vs 20-1投与群： $p<0.05$

上記の結果から、本発明化合物はPKC β 2活性を良好に阻害し、糖尿病性合併症改善作用である糖尿病性腎症改善効果、及び糖尿病性神経症改善効果を示すことが明らかとなった。

一般式(1)で示される本発明化合物やその製薬学的に許容される塩の1種又は2種以上を有効成分として含有する医薬組成物は、通常用いられている製剤用の担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて、錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル剤、丸剤、液剤、注射剤、坐剤、軟膏、貼付剤等に調製され、経口的又は非経口的に投与される。

本発明化合物のヒトに対する臨床投与量は適用される患者の症状、体重、年齢や性別等を考慮して適宜決定されるが、通常成人1日当たり経口で0.1～500mg、非経口で0.01～100mgであり、これを1回あるいは数回に分けて投与する。投与量は種々の条件で変動するので、上記投与量範囲より少ない量で十分な場合もある。

本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、一つ又はそれ以上の活性物質が、少なくとも一つの不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤や繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸又はアスパラギン酸のような可溶化乃至は溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの糖衣又は胃溶性あるいは腸

溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

経口投与のための液体組成物は、薬剤的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エチルアルコールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に可溶化乃至溶解補助剤、湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤の希釈剤としては、例えば注射剤用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤の希釈剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エチルアルコールのようなアルコール類、ポリソルベート80（商品名）等がある。

このような組成物は、更に等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤（例えば、ラクトース）、可溶化乃至溶解補助剤のような添加剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。これらは又無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

発明を実施するための最良の形態

以下、本発明化合物の製造例を挙げ、本発明化合物の製造方法を具体的に説明するが、本発明はこれら実施例によって何ら限定されるものではない。なお、本発明化合物の原料化合物には新規な化合物も含まれており、これらの化合物の製造方法を参考例として説明する。

参考例 1

2, 4, 6-トリクロロピリミジン-5-カルボニトリル 16.0g をテトラヒドロフラン 320ml に溶解し、-65°CでN,N-ジイソプロピルエチルアミン 10.4g と *m*-トルイジン 8.5g を加えた。混合物を氷冷下、1時間攪拌し溶媒を減圧留去した。残渣に水 400ml を加え、酢酸エチル 500ml で抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた結晶をアセトニトリル 300ml で再結晶して、母液より 2, 4-ジクロロ-6-(3-メチルアニリノ)ピリミジン-5-カルボニトリル 15.0g を得た。

参考例 2-1

2, 4-ジクロロ-6-(3-メチルアニリノ)ピリミジン-5-カルボニトリル 9.46g をテトラヒドロフラン 150ml に溶解し、-65°CでN,N-ジメチルエチレンジアミン 15.0g を加えた。混合物

を -20°C で1時間攪拌した後、水 750ml を加え、クロロホルム 500ml で抽出した。水層を再びクロロホルム 500ml で抽出した後、有機層を合わせ飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた結晶をメタノール 120ml で洗浄後乾燥して4-クロロ-2-[(2-ジメチルアミノエチル) アミノ]-6-(3-メチルアニリノ) ピリミジン-5-カルボニトリル 5.5g を得た。

参考例 2-1 と同様にして参考例 2-2～参考例 2-12、参考例 8-25～参考例 8-28、参考例 20-1 及び参考例 20-2 記載の化合物を得た。

参考例 3-1

4-クロロ-2-[(2-ジメチルアミノエチル) アミノ]-6-(3-メチルアニリノ) ピリミジン-5-カルボニトリル 2.92g を N, N-ジメチルホルムアミド 50ml に溶解し、ベンジルアルコール 9.54g と 60%水素化ナトリウム 2.83g を加え、 100°C で 3 時間加熱した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液 20ml と水 200ml を順次加え、析出した結晶を水 10ml、2-プロパノール 15ml、さらにエーテル 10ml で洗浄後乾燥して4-ベンジルオキシ-2-[(2-ジメチルアミノエチル) アミノ]-6-(3-メチルアニリノ) ピリミジン-5-カルボニトリル 3.13g を得た。

参考例 3-1 と同様にして参考例 3-2～参考例 3-12 記載の化合物を得た。

参考例 4-1

4-クロロ-2-[(2-ジメチルアミノエチル) アミノ]-6-(3-メチルアニリノ) ピリミジン-5-カルボニトリル 136mg に *m*-トルイジン 2ml を加え、 130°C で 8 時間加熱した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；クロロホルム：メタノール：アンモニア水=200：10：1）で精製し、2-[(2-ジメチルアミノエチル) アミノ]-4, 6-ビス-(3-メチルアニリノ) ピリミジン-5-カルボニトリル 78mg を得た。

参考例 4-1 と同様にして参考例 4-2 記載の化合物を得た。

参考例 5

4, 6-ジクロロ-2-メチルスルファニル-ピリミジン-5-カルボキサルデヒド 9.43g を 2-メチル-2-プロパノール 300ml、水 80ml に懸濁し、2-メチル-2-ブテン 18ml、リン酸二水素ナトリウム 5.07g、亜塩素酸ナトリウム 5.74g を加えて水冷下で 4 時間攪拌した。反応溶液に 1 規定塩酸水 120ml、クロロホルム 700ml を加えて室温で攪拌後、有機層を分液、水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去して 4, 6-ジクロロ-2-メチルスルファニル-ピリミジン-5-カルボン酸 9.94g を得た。

参考例 6

4,6-ジクロロ-2-メチルスルファニルピリミジン-5-カルボン酸 7.71g (塩化チオニル 100ml を加えて 1 時間加熱還流した。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣を 1, 2-ジクロロエタン 100ml に溶解して氷冷下、28%アンモニア水 19ml を加え、同温度で 2 時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去した後、水 200ml を加えて濾取、水洗した後、60°Cで一晩減圧乾燥して 4,6-ジクロロ-2-メチルスルファニルピリミジン-5-カルボキサミド 6.70g を得た。

参考例 6 と同様にして参考例 10 記載の化合物を得た。

参考例 7-1

4,6-ジクロロ-2-メチルスルファニルピリミジン-5-カルボキサミド 595mg の 1, 4-ジオキサン溶液 25ml に N,N-ジイソプロピルエチルアミン 0.44ml, 3-ブロモアニリン 439mg を加え、16 時間加熱還流した。反応溶液に酢酸エチル 80ml を加えた後、水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、4-(3-ブロモアニリノ)-6-クロロ-2-メチルスルファニルピリミジン-5-カルボキサミド 930mg を得た。

参考例 7-1 と同様にして参考例 7-2~参考例 7-24 及び参考例 18-1~参考例 18-24 記載の化合物を得た。

参考例 8-1

4-(3-ブロモアニリノ)-6-クロロ-2-メチルスルファニルピリミジン-5-カルボキサミド 465mg のジメチルスルホキシド溶液 10ml に水冷下で炭酸カリウム 432mg, 31%過酸化水素水 0.71ml を加え、同温度で 5 時間攪拌した。反応混合物に水 200ml を加えて室温で攪拌し、析出した固形物を濾取、水洗した後、60°Cで一晩減圧乾燥して 4-(3-ブロモアニリノ)-2-メチルスルファニル-6-ピリミドン-5-カルボキサミド 330mg を得た。

参考例 8-1 と同様にして参考例 8-2~参考例 8-24、参考例 21-1 及び参考例 21-2 記載の化合物を得た。

参考例 9-1

2,2,6,6-テトラメチルピペリジン 2.7ml のテトラヒドロフラン 80ml 溶液に氷冷下ブチルリチウム 9.65ml を滴下し 10 分攪拌した。さらに-78°Cで 30 分攪拌後、2,6-ジクロロピラジン 2.0g のテトラヒドロフラン 10ml 溶液を滴下した。同温にて 30 分攪拌後、反応溶液にドライアイス 2g を加え 30 分攪拌した。さらに 1N 塩酸 15ml を滴下し、溶媒を減圧下留去した。残渣にクロロホルムを加え、1N 塩酸、飽和食塩水で洗浄、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。さらに残渣にアセトンを加え不溶物を濾去し、溶媒を減圧留去した。

得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー(溶出液:水:メタノール=1:1)で精製し、3,5-ジクロロピラジン-2-カルボン酸 1.2g を得た。

参考例 9-1 と同様にして参考例 9-2~参考例 9-6 記載の化合物を得た。

参考例 11

3,5-ジクロロピラジン-2-カルボン酸 750mg のエタノール 10ml 溶液に、氷冷下塩化チオニル 693mg を加え、4 時間加熱還流した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:ヘキサン/酢酸エチル=7/3)で精製し、3,5-ジクロロピラジン-2-カルボン酸 エチルエステル 826mg を得た。

参考例 12

3,5-ジクロロピラジン-2-カルボキサミド 1g にオキシ塩化リン 7.3ml とジエチルアニリン 2.3g を加え、50°C で 3 時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣に酢酸エチルを加え、水、0.5N 塩酸、飽和食塩水で洗浄、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:ヘキサン/酢酸エチル=9/1)で精製し、2-シアノ-3,5-ジクロロピラジン 770mg 得た。

参考例 13-1

2,6-ジクロロピラジン 10.7g の 10%硫酸-メタノール 30ml 溶液にシクロペンタノン 5.68g、31%過酸化水素水 7.5ml、10%硫酸 20ml を加えた。混合物に硫酸鉄 7 水和物 9.4g を加え室温で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、水 300ml を加え、エーテル 500ml で抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:ヘキサン:酢酸エチル=5:1)で精製して5-(3,5-ジクロロピラジン-2-イル)吉草酸メチルエステル 1.0g を得た。

参考例 13-1 と同様にして参考例 13-2 記載の化合物を得た。

参考例 14-1

3-ベンゾイル-2,6-ジクロロピラジン 502mg にホルムアミド 15ml、50%硫酸 2.5ml、31%過酸化水素水 1.5ml、硫酸鉄 7 水和物 270mg を加え、混合物を室温で 18 時間攪拌した。反応混合物に水 300ml を加え、酢酸エチル 300ml で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し 6-ベンゾイル-3,5-ジクロロピラジン-2-カルボキサミド 186mg を得た。

参考例 14-1 と同様にして参考例 14-2~参考例 14-9 記載の化合物を得た。

参考例 15

2,6-ジクロロピラジン-3-カルボキサミド 570mg のジクロロメタン 6ml 溶液にトリフルオロ酢酸 1.2g を加えた。さらにキセノンジフルオリド 1g を反応温度が 35°Cを越えないように加えた後、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に水 300ml を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ヘキサン：酢酸エチル＝4:1）で精製し、6-トリフルオロメチル-3,5-ジクロロピラジン-2-カルボキサミド 100mg を得た。

参考例 16-1

3,5-ジクロロ-6-ヒドロキシメチルピラジン-2-カルボキサミド 880mg にメタンスルホニルクロリド 950 μ l とピリジン 15ml を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、水 150ml を加え、酢酸エチル 300ml で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して 6-クロロメチル-3,5-ジクロロピラジン-2-カルボキサミド 516mg を得た。

参考例 16-1 と同様にして参考例 16-2 及び参考例 16-3 記載の化合物を得た。

参考例 17-1

6-(1-クロロエチル)-3,5-ジクロロピラジン-2-カルボキサミド 2.24g のエタノール 70ml とテトラヒドロフラン 35ml の溶液に 10%パラジウム活性炭 750mg を加え水素雰囲気下 4 気圧にて 18 時間攪拌した。触媒を濾去し溶媒を減圧留去して得られた残渣を乾燥し、3,5-ジクロロ-6-エチルピラジン-2-カルボキサミド 1.92g を得た。

参考例 17-1 と同様にして参考例 17-2 及び参考例 17-3 記載の化合物を得た。

参考例 19

五酸化二リン 7.35g, リン酸 5.15ml の混合物を 140°Cで 2 時間攪拌した後、5-(3-メチルアニリノ)-3-メチルスルファニル [1,2,4] トリアジン-6-カルボニトリル 257mg を加えて 90°Cで 2 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル、飽和重曹水を加え有機層を分液した後、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：クロロホルム：メタノール＝75:1）で精製し、5-(3-メチルアニリノ)-3-メチルスルファニル [1,2,4] トリアジン-6-カルボキサミド 208mg を無色結晶として得た。

実施例 1

4-ベンジルオキシ-2-[(2-ジメチルアミノエチル) アミノ]-6-(3-メチルアニリノ) ピリミジン-5-カルボニトリル 680mg をジメチルスルホキシド 7ml に溶解し、炭酸カリウム 700mg と 31%過酸化水素水 1.2ml を加え、60°Cで 3.5 時間攪拌した。反応混合物に水 70ml を加え析出した結晶を水 10ml で洗浄後乾燥した。得られた粗結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；クロロホルム：メタノール：アンモニア水=400：10：1）で精製し、4-ベンジルオキシ-2-[(2-ジメチルアミノエチル) アミノ]-6-(3-メチルアニリノ) ピリミジン-5-カルボキサミド 340mg を得た。

実施例 1 と同様にして実施例 2～実施例 14 及び実施例 18-1～実施例 18-3 記載の化合物を得た。

実施例 15

4-ベンジリアミノ-2-[(2-ジメチルアミノエチル) アミノ]-6-(3-メチルアニリノ) ピリミジン-5-カルボキサミド 300mg を酢酸 30ml に溶解し、10%パラジウム-活性炭 300mg を加え、水素雰囲気下、4 気圧で 30 時間攪拌した。触媒を濾去し溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；クロロホルム：メタノール：アンモニア水=50：10：1）で精製し、4-アミノ-2-[(2-ジメチルアミノエチル) アミノ]-6-(3-メチルアニリノ) ピリミジン-5-カルボキサミド 155mg を得た。

実施例 16

4-アミノ-2-[(2-ジメチルアミノエチル) アミノ]-6-(3-メチルアニリノ) ピリミジン-5-カルボキサミド 55mg をピリジン 1.5ml に溶解し、氷冷下無水酢酸 23ul を加え、室温で 2.5 時間、次いで 50°Cで 15 時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；クロロホルム：メタノール：アンモニア水=100：10：1）で精製し、2-[アセチル-(2-ジメチルアミノエチル) アミノ]-4-アミノ-6-(3-メチルアニリノ) ピリミジン-5-カルボキサミド 50mg を得た。

実施例 16 と同様にして実施例 23-1 及び実施例 23-2 記載の化合物を得た。

実施例 17-1

4-ベンジルオキシ-2-[(2-ジメチルアミノエチル) アミノ]-6-(3-メチルアニリノ) ピリミジン-5-カルボキサミド 1.0g をテトラヒドロフラン-エタノール混合溶媒（2：1）45ml に溶解し、10%パラジウム-活性炭 200mg を加え、水素雰囲気下、4 時間攪拌した。触媒を濾去し溶媒を減圧留去して 2-[(2-ジメチルアミノエチル) アミノ]-6-(3-メチルアニリノ)-

4-ピリミドン-5-カルボキサミド 690mg を得た。

実施例 17-1 と同様にして実施例 17-2～実施例 17-9、実施例 20-1～実施例 20-3、実施例 35-1 及び実施例 35-2 記載の化合物を得た。

実施例 19-1

4-(3-ブロモアニリノ)-2-メチルスルファニル-6-ピリミドン-5-カルボキサミド 301mg に N,N-ジメチルアミノエチルアミン 0.93ml を加え、90°C で 4 時間攪拌した。反応溶液を濃縮して得られた残さにアセトニトリル 2ml を加えて室温で攪拌して析出した固形物を濾取しアセトニトリルで洗浄して粗結晶 285mg を得た。これをメタノール 24ml、水 6ml、1, 4-ジオキサン 10ml の混合溶媒から再結晶して 6-(3-ブロモアニリノ)-2-[(2-ジメチルアミノエチル)アミノ]-4-ピリミドン-5-カルボキサミド 180mg を得た。

実施例 19-1 と同様にして実施例 19-2～実施例 19-29、実施例 25-1～実施例 25-4、実施例 26-1～実施例 26-25、実施例 38 及び実施例 39 記載の化合物を得た。

実施例 21-1

[2-[5-カルバモイル-6-(3-メチルアニリノ)-4-ピリミドン-2-イルアミノ]エチル]メチルカルバミン酸 t-ブチルエステル 900mg をメタノール 100ml に溶解し、4N 塩化水素-酢酸エチル溶液 50ml を加えた。混合物を室温で 30 分攪拌した後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣にエタノール 100ml を加えた。再び溶媒を減圧留去し、得られた残渣に水 50ml を加え析出した結晶を乾燥して 2-[(2-メチルアミノエチル)アミノ]-6-(3-メチルアニリノ)-4-ピリミドン-5-カルボキサミド 塩酸塩 40mg を得た。

実施例 21-1 と同様にして実施例 21-2 記載の化合物を得た。

実施例 22-1

2-[(2-メチルアミノエチル)アミノ]-6-(3-メチルアニリノ)-4-ピリミドン-5-カルボキサミド 塩酸塩 467mg を N,N-ジメチルホルムアミド-クロロホルム (1:1) 30ml に溶解し、3-フェニルプロピオンアルデヒド 200mg とトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 840mg を加え室温で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣に水 100ml を加え酢酸エチル 150ml、次いでクロロホルム-メタノール (10:1) 100ml で抽出して有機層を合わせた。有機層を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; クロロホルム: メタノール: アンモニア水 = 200: 10: 1) で精製し、2-[2-[メチル-(3-フェニルプロピル)アミノ]エチルアミノ]-6-(3-メチルアニリノ)-4-ピリミドン-5-カルボキサミド 438mg を得た。

実施例 22-1 と同様にして実施例 22-2～実施例 22-7 記載の化合物を得た。

実施例 24

2- [(2-メチルアミノエチル) アミノ] -6- (3-メチルアニリノ) -4-ピリミドン-5-カルボキサミド塩酸塩 173mg、N,N-ジメチルグリシン 60mg、1-エチル-3- (3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 120mg、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 85mg、炭酸カリウム 100mg の混合物にジメチルホルムアミド 6ml を加え室温で 18 時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣に水 30ml を加え、析出した結晶を水 5ml で洗浄後、乾燥して 2- [(2- (ジメチルアミノアセチルメチルアミノ) エチル) アミノ] -6- (3-メチルアニリノ) -4-ピリミドン-5-カルボキサミド 150mg を得た。

実施例 27-1

3-アミノ-5- [(2-ジメチルアミノエチル) アミノ] -6-メチルピラジン-2-カルボキサミド 420mg をジクロロメタン 20ml に溶解し、トリフェニルビスムチン 1.15g と酢酸銅 (II) 320mg を加え、室温で 1 時間、50°C で 3.5 時間攪拌した。反応混合物にジクロロメタン 20ml を加え、不溶物をセライトを用いて濾去した。溶媒を減圧留去して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; クロロホルム: メタノール: アンモニア水=200: 10: 1) で精製し、5- [(2-ジメチルアミノエチル) アミノ] -6-メチル-3-フェニルアミノピラジン-2-カルボキサミド 100mg を得た。

実施例 27-1 と同様にして実施例 27-2 記載の化合物を得た。

実施例 28

5- [(2-ジメチルアミノエチル) アミノ] -3- (3-メチルアニリノ)-ピラジン-2-カルボキサミド 200mg をクロロホルム 2ml に溶解し、N-クロロコハク酸イミド 101mg を加え、室温で 6 時間攪拌した。反応終了後、反応液を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; クロロホルム: メタノール: アンモニア水=500: 10: 1) で精製し、6-クロロ-5- [(2-ジメチルアミノエチル) アミノ] -3- (3-メチルアニリノ)-ピラジン-2-カルボキサミド 20mg を得た。

実施例 29

5- [(2-ジメチルアミノエチル) アミノ] -3- (3-メチルアニリノ)-ピラジン-2-カルボキサミド 200mg をジクロロメタン 6ml とアセトニトリル 3ml に溶解し、氷冷下キセノンジフルオリド 410mg を加えた後、室温で 18 時間攪拌した。反応終了後、水を加え酢酸エチルで

抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；クロロホルム：メタノール：アンモニア水＝200：10：1）で精製し、6-フルオロ-5-〔（2-ジメチルアミノエチル）アミノ〕-3-（3-メチルアニリノ）-ピラジン-2-カルボキサミド 17mg を得た。

実施例 30

5-〔（2-ジメチルアミノエチル）アミノ〕-6-ヒドロキシメチル-3-（3-メチルアニリノ）ピラジン-2-カルボキサミドの 223mg のクロロホルム 100ml 溶液に二酸化マンガン 2.3g を加え、混合物を室温で 16 時間攪拌した。不溶物を留去し、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；クロロホルム：メタノール＝20：1）で精製し 5-〔（2-ジメチルアミノエチル）アミノ〕-6-ホルミル-3-（3-メチルアニリノ）ピラジン-2-カルボキサミド 181mg を得た。

実施例 31

5-〔（2-ジメチルアミノエチル）アミノ〕-6-ホルミル-3-（3-メチルアニリノ）ピラジン-2-カルボキサミド 55mg のエタノール 5ml 溶液にジエチルフォスフォノ酢酸エチル 40mg と炭酸カリウム 55mg を加え、70°C で 13 時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣に水 15ml を加え、晶出した固体を濾取し乾燥した。得られた結晶をメタノール 5ml とテトラヒドロフラン 5ml に溶解し、10%パラジウム活性炭 15mg を加え水素雰囲気下で 20 時間攪拌した。触媒を濾去し溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；クロロホルム：メタノール＝30：1）で精製し 3-〔6-カルバモイル-3-〔（2-ジメチルアミノエチル）アミノ〕-5-（3-メチルアニリノ）ピラジン-2-イル〕プロピオン酸エチル 24mg を得た。

実施例 32-1

3-〔6-カルバモイル-3-〔（2-ジメチルアミノエチル）アミノ〕-5-（3-メチルアニリノ）ピラジン-2-イル〕プロピオン酸エチル 62mg のメタノール 3ml とテトラヒドロフラン 3ml の溶液に 2N 水酸化ナトリウム 6ml を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に 1N 塩酸を滴下し溶液の PH を 5 に調整した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー（溶出液；水：メタノール＝1：1）で精製し 3-〔6-カルバモイル-3-〔（2-ジメチルアミノエチル）アミノ〕-5-（3-メチルアニリノ）ピラジン-2-イル〕プロピオン酸 46mg を得た。

実施例 32-1 と同様にして実施例 32-2 記載の化合物を得た。

実施例 33

6-ベンゾイル-5- [(2-ジメチルアミノエチル) アミノ] -3- (3-メチルアニリノ) ピラジン-2-カルボキサミド 260mg のエタノール 5ml とテトラヒドロフラン 5ml の溶液に水素化ホウ素ナトリウム 120mg を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣に水 50ml を加えクロロホルム 150ml で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して 5- [(2-ジメチルアミノエチル) アミノ] -6-ヒドロキシフェニルメチル-3- (3-メチルアニリノ) ピラジン-2-カルボキサミド 80mg を得た。

実施例 34

5- [(2-ジメチルアミノエチル) アミノ] -6- (1-ヒドロキシ-1-メチルエチル) -3- (3-メチルアニリノ) ピラジン-2-カルボキサミド 210mg に酢酸 5ml を加え 120°C で 45 分間加熱した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; クロロホルム: メタノール: アンモニア水=300: 10: 1) で精製し得られた結晶をエタノール-エーテルで洗浄して 5- [(2-ジメチルアミノエチル) アミノ] -3- (3-メチルアニリノ) -6- (2-プロペニル) ピラジン-2-カルボキサミド 122mg を得た。

実施例 36

2- (2-ヒドロキシエチルアミノ) -6- (3-メチルアニリノ) -4-ピリミドン-5-カルボキサミド 430mg を N,N-ジメチルホルムアミド 30ml に溶解し、ヨウ化メチル 110μl と炭酸セシウム 930mg を加え、60°C で 40 時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣に水 50ml を加え、酢酸エチル 150ml で抽出した。水層を再び酢酸エチルで抽出した後、有機層を合わせ飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; クロロホルム) で精製し、2- (2-ヒドロキシエチルアミノ) -1-メチル-4- (3-メチルアニリノ) -6-ピリミドン-5-カルボキサミド 193mg を得た。

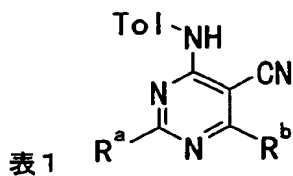
実施例 37

2- [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] -1-メチル-4- (3-メチルアニリノ) -6-ピリミドン-5-カルボキサミド 50mg をピリジン 5ml に溶解し、メタンサルホン酸クロリド 30μl を加え室温で 7.5 時間攪拌した。反応混合物にジメチルアミン水溶液 5ml を加え室温で 14 時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣に水 15ml を加え、クロロホルム 30ml で抽出した。水層を再びクロロホルムで抽出した後、有機層を合わせ飽和食塩水で洗浄後無水

硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；クロロホルム：メタノール：アンモニア水＝100：10：1）で精製し、2-[(2-ジメチルアミノエチル)アミノ]-1-メチル-4-(3-メチルアニリノ)-6-ピリミドン-5-カルボキサミド 3mg を得た。

前記参考例化合物、及び実施例化合物の構造式と物理化学的性状を表1～表12に示す。また、表13、14記載の化合物は、実施例若しくは製造法に記載の方法と同様にして、又は当業者に自明の変法を適用して容易に製造することができる。表中の記号は以下の意味を有する。

Rf：参考例番号、Ex：実施例番号、Structure：構造式、Data：物性データ（F：FAB-MS (M+H)⁺、FN：FAB-MS (M-H)⁻、E：EI-MS、ND：核磁気共鳴スペクトル（TMS内部標準、溶媒DMSO-d₆）、NC：核磁気共鳴スペクトル（TMS内部標準、溶媒CDCl₃）、M：融点（°C））、Ph：フェニル、Bn：ベンジル、Me：メチル、Et：エチル、nPr：プロピル、iPr：2-プロピル、nBu：ブチル、tBu：tert-ブチル、cHex：シクロヘキシル、Ac：アセチル、Boc：tBuO-CO-、Tol：3-メチルフェニル



| Rf | R ^a | R ^b | Data | Rf | R ^a | R ^b | Data |
|------|----------------|----------------|--------|------|----------------|----------------|-------|
| 1 | Cl | Cl | FN:277 | 3-1 | | OBn | F:403 |
| 2-1 | | Cl | F:331 | 3-2 | | OBn | F:445 |
| 2-2 | | Cl | F:373 | 3-3 | | OBn | F:376 |
| 2-3 | | Cl | F:304 | 3-4 | | OBn | F:417 |
| 2-4 | | Cl | F:345 | 3-5 | | OPh | F:389 |
| 2-5 | | Cl | F:417 | 3-6 | | OBn | F:417 |
| 2-6 | | Cl | F:345 | 3-7 | | OBn | F:443 |
| 2-7 | | Cl | F:371 | 3-8 | | OBn | F:491 |
| 2-8 | | Cl | F:417 | 3-9 | | OBn | F:457 |
| 2-9 | | Cl | F:385 | 3-10 | | OBn | F:443 |
| 2-10 | | Cl | F:371 | 3-11 | | SPh | F:405 |

表 1 (続き)

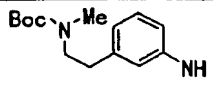
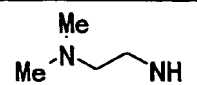
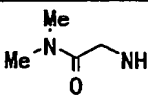
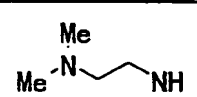
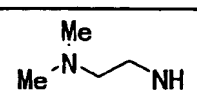

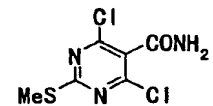
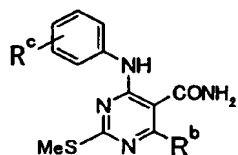
| | | | | | | | |
|------|---|----|-------|------|--|-------|-------|
| 2-11 |  | Cl | F:494 | 3-12 |  | OMe | F:327 |
| 2-12 |  | Cl | F:345 | 4-1 |  | NHTol | F:402 |
| | | | | 4-2 |  | NHBn | F:402 |

表 2

| Rf | Structure | Data | Rf | Structure | Data |
|----|---|-------|----|--|-------|
| 5 |  | E:238 | 6 |  | E:237 |



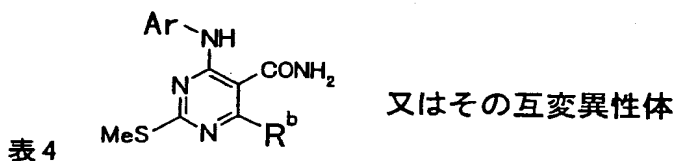
又はその互変異性体

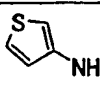

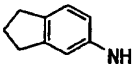
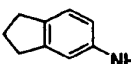
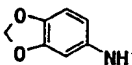
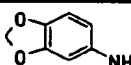
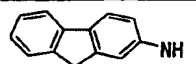
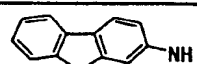
表 3

| Rf | R ^c | R ^b | Data | Rf | R ^c | R ^b | Data |
|------|-------------------|----------------|--------|------|-------------------|----------------|--------|
| 7-1 | 3-Br | Cl | F:374 | 8-1 | 3-Br | OH | F:356 |
| 7-2 | H | Cl | F:295 | 8-2 | H | OH | F:277 |
| 7-3 | 3-NO ₂ | Cl | FN:338 | 8-3 | 3-NO ₂ | OH | FN:320 |
| 7-4 | 3-CF ₃ | Cl | F:363 | 8-4 | 3-CF ₃ | OH | F:345 |
| 7-5 | 3-I | Cl | F:421 | 8-5 | 3-I | OH | F:403 |
| 7-6 | 3-MeO | Cl | F:325 | 8-6 | 3-MeO | OH | F:307 |
| 7-7 | 4-Br | Cl | F:374 | 8-7 | 4-Br | OH | F:356 |
| 7-8 | 4-tBu | Cl | F:351 | 8-8 | 4-tBu | OH | F:333 |
| 7-9 | 4-nBuO | Cl | F:367 | 8-9 | 4-nBuO | OH | F:349 |
| 7-10 | 3,5-Me | Cl | F:323 | 8-10 | 3,5-Me | OH | F:305 |

表 3 (続き)

| | | | | | | | |
|------|---------------------------|----|--------|------|---------------------------|----|---------|
| 7-11 | 3, 5-Br | Cl | F: 453 | 8-11 | 3, 5-Br | OH | FN: 432 |
| 7-12 | 3, 5-MeO | Cl | F: 355 | 8-12 | 3, 5-MeO | OH | F: 337 |
| 7-13 | 3, 4-Cl | Cl | F: 364 | 8-13 | 3, 4-Cl | OH | F: 344 |
| 7-14 | 3-Cl, 4-CF ₃ S | Cl | F: 430 | 8-14 | 3-Cl, 4-CF ₃ S | OH | F: 411 |
| 7-15 | 3-Br, 4-Me | Cl | F: 388 | 8-15 | 3-Br, 4-Me | OH | F: 370 |
| 7-16 | 3-Br, 4-CF ₃ O | Cl | F: 458 | 8-16 | 3-Br, 4-CF ₃ O | OH | F: 440 |
| 7-17 | 3-MeO, 4-Cl | Cl | F: 360 | 8-17 | 3-MeO, 4-Cl | OH | F: 341 |
| 7-18 | 3, 4, 5-Cl | Cl | F: 399 | 8-18 | 3, 4, 5-Cl | OH | E: 379 |
| 7-19 | 3, 5-Br, 4-MeO | Cl | F: 483 | 8-19 | 3, 5-Br, 4-MeO | OH | E: 464 |
| 7-20 | 3, 5-Br, 4-Me | Cl | F: 467 | 8-20 | 3, 5-Br, 4-Me | OH | E: 448 |



| Rf | ArNH | R ^b | Data | Rf | ArNH | R ^b | Data |
|------|---|----------------|--------|------|--|----------------|---------|
| 7-21 |  | Cl | F: 301 | 8-21 |  | OH | FN: 281 |
| 7-22 |  | Cl | F: 335 | 8-22 |  | OH | F: 317 |
| 7-23 |  | Cl | F: 339 | 8-23 |  | OH | F: 321 |
| 7-24 |  | Cl | F: 383 | 8-24 |  | OH | F: 365 |

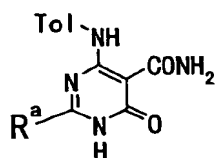


表 5

| Rf | R ^a | Data | Rf | R ^a | Data |
|------|----------------|-------|------|----------------|-------|
| 8-25 | | F:357 | 8-27 | | F:360 |
| 8-26 | | F:343 | 8-28 | | F:347 |

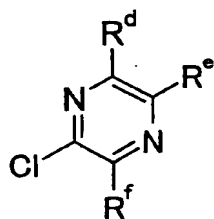


表 6

| Rf | R ^d | R ^e | R ^f | Data |
|------|----------------|---------------------------------------|-------------------|--------|
| 9-1 | Cl | COOH | H | E:191 |
| 9-2 | Cl | | H | FN:251 |
| 9-3 | Cl | CH ₂ OH | H | F:179 |
| 9-4 | Cl | | H | F:193 |
| 9-5 | Cl | | H | F:207 |
| 9-6 | Cl | | H | F:207 |
| 10 | Cl | CONH ₂ | H | F:192 |
| 11 | Cl | COOEt | H | F:221 |
| 12 | Cl | CN | H | E:173 |
| 13-1 | Cl | (CH ₂) ₄ COOMe | H | F:263 |
| 13-2 | Cl | | H | F:235 |
| 14-1 | Cl | | CONH ₂ | F:296 |
| 14-2 | Cl | CH ₂ OH | CONH ₂ | F:222 |
| 14-3 | Cl | | CONH ₂ | F:236 |
| 14-4 | Cl | | CONH ₂ | F:250 |

表 6 (続き)

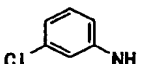
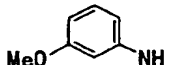
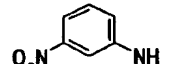
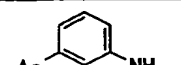
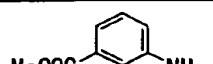
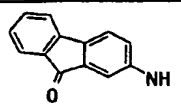
| | | | | |
|-------|---|---|-----------------------------------|---------|
| 14-5 | Cl | $\text{Et}-\text{CH}_2-\text{OH}$ | CONH_2 | F: 250 |
| 14-6 | Cl | $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}$ | CONH_2 | FN: 277 |
| 14-7 | Cl | $(\text{CH}_2)_4\text{COOMe}$ | CONH_2 | F: 306 |
| 14-8 | Cl | COOEt | CONH_2 | F: 264 |
| 14-9 | Cl | CN | CONH_2 | FN: 216 |
| 15 | Cl | CF_3 | CONH_2 | E: 259 |
| 16-1 | Cl | CH_2Cl | CONH_2 | F: 240 |
| 16-2 | Cl | $\text{Me}-\text{CH}_2-\text{Cl}$ | CONH_2 | F: 254 |
| 16-3 | Cl | $\text{Et}-\text{CH}_2-\text{Cl}$ | CONH_2 | F: 268 |
| 17-1 | Cl | Et | CONH_2 | F: 220 |
| 17-2 | Cl | Me | CONH_2 | F: 206 |
| 17-3 | Cl | nPr | CONH_2 | F: 342 |
| 18-1 | ToINH | CONH_2 | H | F: 263 |
| 18-2 |  | CONH_2 | H | F: 283 |
| 18-3 |  | CONH_2 | H | E: 278 |
| 18-4 |  | CONH_2 | H | FN: 292 |
| 18-5 |  | CONH_2 | H | E: 290 |
| 18-6 |  | CONH_2 | H | E: 306 |
| 18-7 |  | CONH_2 | H | E: 350 |
| 18-8 | BnNH | CONH_2 | H | F: 263 |
| 18-9 | $\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ | CONH_2 | H | F: 277 |
| 18-10 | cHexNH | CONH_2 | H | F: 255 |
| 18-11 | ToINH | CONH_2 | $\text{O}=\text{CH}-\text{Ph}$ | F: 367 |
| 18-12 | ToINH | CONH_2 | CH_2OH | F: 293 |
| 18-13 | ToINH | CONH_2 | $\text{Me}-\text{CH}_2-\text{OH}$ | F: 307 |

表 6 (続き)


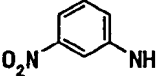
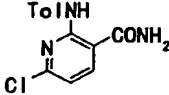
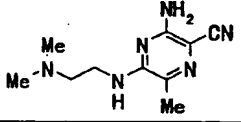
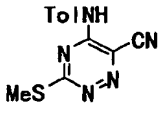
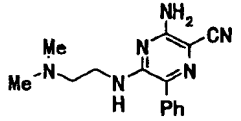
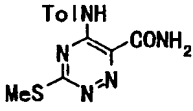
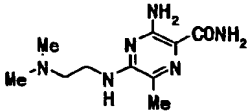
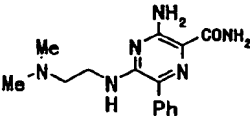
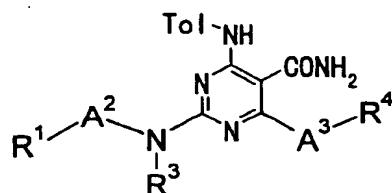
| | | | | |
|-------|---|-------------------|--|--------|
| 18-14 | ToINH | CONH ₂ | (CH ₂) ₄ COOM e | F:377 |
| 18-15 | ToINH | CONH ₂ |  | F:349 |
| 18-16 | ToINH | CONH ₂ | CF ₃ | F:330 |
| 18-17 | ToINH | CONH ₂ | Me | F:277 |
| 18-18 |  | CONH ₂ | Me | F:308 |
| 18-19 | ToINH | CONH ₂ | Et | F:291 |
| 18-20 | ToINH | CONH ₂ | nPr | F:305 |
| 18-21 | ToINH | CONH ₂ | COOEt | FN:333 |
| 18-22 | ToINH | CONH ₂ | CN | FN:286 |

表 7

| Rf | Structure | Data | Rf | Structure | Data |
|-------|---|-------|------|--|-------|
| 18-23 |  | F:262 | 20-1 |  | F:221 |
| 18-24 |  | F:258 | 20-2 |  | F:239 |
| 19 |  | F:276 | 21-1 |  | F:283 |
| | | | 21-2 |  | F:301 |

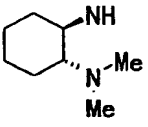
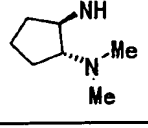
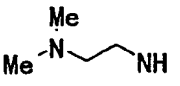
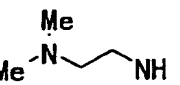
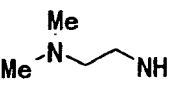
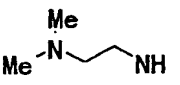
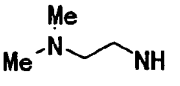
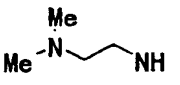
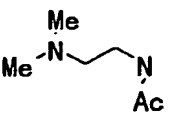


又はその互変異性体

表 8

| Ex | $R^1-A^2-N(R^3)$ | A^3-R^4 | Data |
|----|------------------|-----------|--|
| 1 | | OBn | M: 143-144, ND δ : 2.17 (6H, s), 2.29 (3H, s), 2.43 (2H, t, J=6.4 Hz), 3.40 (2H, q, J=6.4 Hz), 5.51 (2H, s), 6.81 (1H, d, J=7.4 Hz), 6.95-7.02 (1H, m), 7.15 (1H, t, J=7.4 Hz), 7.30-7.50 (9H, m), 12.25 (1H, brs) |
| 2 | | OBn | F: 463, ND δ : 2.29 (3H, s), 2.36-2.40 (4H, m), 2.48-2.54 (2H, m), 3.38-3.45 (2H, m), 3.52-3.56 (4H, m), 5.52 (2H, s), 6.82 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.03 (1H, brs), 7.15 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.30-7.50 (9H, m), 12.24 (1H, brs) |
| 3 | | OBn | F: 394, ND δ : 2.29 (3H, s), 3.05 (3H, s), 3.39 (2H, q, J=5.8 Hz), 3.52-3.60 (2H, m), 4.42 (1H, t, J=5.4 Hz), 5.51 (2H, s), 6.81 (1H, d, J=7.8 Hz), 6.98-7.05 (1H, m), 7.15 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.20-7.50 (9H, m), 12.24 (1H, brs) |
| 4 | | OBn | F: 435, ND δ : 2.16 (6H, s), 2.29 (3H, s), 2.44 (2H, t, J=6.8 Hz), 3.05 (3H, s), 3.66 (2H, t, J=6.8 Hz), 5.53 (2H, s), 6.82 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.15 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.15-7.50 (9H, m), 12.25 (1H, brs) |
| 5 | | OBn | F: 435, ND δ : 0.90 (3H, d, J=6.4 Hz), 2.18 (6H, s), 2.29 (3H, s), 2.75-2.85 (1H, m), 3.00-3.60 (2H, m), 5.51 (2H, s), 6.70-7.50 (12H, m), 12.25 (1H, s) |
| 6 | | OBn | F: 461, ND δ : 0.99 (3H, d, J=6.8 Hz), 1.50-1.80 (4H, m), 2.10-2.30 (5H, m), 2.55-2.60 (1H, m), 2.60-2.70 (1H, m), 2.95-3.20 (2H, m), 3.45-3.55 (1H, m), 5.51 (2H, s), 6.82 (1H, d, J=7.3 Hz), 6.85-7.60 (11H, m), 12.23 (1H, s) |
| 7 | | OBn | F: 509, ND δ : 1.70-1.80 (1H, m), 2.10-2.20 (1H, m), 2.29 (3H, s), 2.40-2.60 (4H, m), 2.82-2.87 (1H, m), 3.59 (2H, s), 4.30-4.40 (1H, m), 5.50 (2H, s), 6.81 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.00-7.50 (16H, m), 12.23 (1H, s) |

表 8 (続き)

| | | | |
|----|---|-----------------|--|
| 8 |  | OBn | F:475, ND δ : 1.05-1.30 (5H, m), 1.55-1.90 (3H, m), 2.00-2.10 (1H, m), 2.16 (6H, s), 2.30 (3H, s), 3.70-3.75 (1H, m), 5.49 (2H, s), 6.44 (1H, d, J=7.3Hz), 6.81 (1H, d, J=7.8Hz), 6.85-7.50 (10H, m), 12.25 (1H, s) |
| 9 |  | OBn | F:461, ND δ : 1.40-2.00 (6H, m), 2.15 (6H, s), 2.29 (3H, s), 2.75-2.80 (1H, m), 2.29 (3H, s), 4.19-4.27 (1H, m), 5.51 (2H, s), 6.81 (1H, d, J=7.3Hz), 7.00-7.60 (11H, m), 12.23 (1H, s) |
| 10 |  | OPh | M:144-145, ND δ : 2.06 (6H, brs), 2.00-2.50 (2H, m), 2.30 (3H, s), 3.00-3.30 (2H, m), 6.83 (1H, d, J=7.4Hz), 6.90 (1H, brs), 7.14-7.47 (10H, m), 12.16 (1H, brs) |
| 11 |  | NHTol | M:124-126, ND δ : 2.16 (6H, s), 2.29 (6H, s), 2.43 (2H, t, J=6.9Hz), 3.38 (2H, q, J=6.9Hz), 6.50-6.60 (1H, m), 6.78 (2H, d, J=7.8Hz), 7.12 (2H, t, J=7.8Hz), 7.16 (1H, brs), 7.42 (1H, brs), 7.44 (2H, d, J=7.8Hz), 9.37 (2H, brs) |
| 12 |  | NHBn | M:141-144, ND δ : 2.13 (6H, s), 2.27 (3H, s), 2.37 (2H, t, J=6.9Hz), 3.33 (2H, q, J=6.9Hz), 4.59 (2H, d, J=5.9Hz), 6.30-6.33 (1H, m), 6.75 (1H, d, J=7.3Hz), 6.92 (2H, brs), 7.10 (1H, t, J=7.8Hz), 7.18-7.44 (7H, m), 9.57 (1H, s) |
| 13 |  | SPh | M:185-186, ND δ : 2.04 (6H, s), 2.10-2.20 (2H, m), 2.28 (3H, s), 3.00-3.25 (2H, m), 6.50-6.60 (1H, m), 6.81 (1H, d, J=7.8Hz), 7.14 (1H, t, J=7.8Hz), 7.40-7.55 (9H, m), 9.56 (1H, s) |
| 14 |  | OMe | M:92-94, ND δ : 2.18 (6H, s), 2.29 (3H, s), 2.45 (2H, t, J=6.8Hz), 3.41 (2H, q, J=6.8Hz), 6.81 (1H, d, J=7.3Hz), 6.94 (1H, brs), 7.15 (1H, t, J=7.3Hz), 7.40-7.55 (3H, m), 12.27 (1H, brs) |
| 15 |  | NH ₂ | M:145-148, ND δ : 2.16 (6H, s), 2.27 (3H, s), 2.38 (2H, t, J=6.8Hz), 3.34 (2H, t, 6.8Hz), 6.20-6.50 (2H, m), 6.50-6.60 (1H, m), 6.75 (1H, d, J=7.3Hz), 7.05-7.15 (3H, m), 7.25-7.55 (2H, m), 10.38 (1H, brs) |
| 16 |  | NH ₂ | M:140-143, ND δ : 2.10 (6H, s), 2.28 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.34 (2H, t, J=7.2Hz), 3.93 (2H, t, J=7.2Hz), 6.84 (1H, d, J=7.6Hz), 6.89 (2H, brs), 7.16 (1H, t, J=7.6Hz), 7.27-7.32 (2H, m), 7.58 (2H, brs), 9.82 (1H, s) |

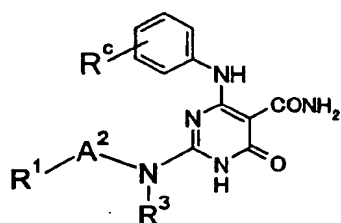


表9

| Ex | R ^c | R ¹ -A ² -N _{R³} | Data |
|------|----------------|--|--|
| 17-1 | 3-Me | | M: 272-275, ND δ: 2.18 (6H, s), 2.28 (3H, s), 2.44 (2H, t, J=6.4Hz), 3.36-3.43 (2H, m), 6.70 (1H, brs), 6.77 (1H, brs), 6.85 (1H, d, J=7.4Hz), 7.16 (1H, t, J=7.8Hz), 7.37 (1H, d, J=7.8Hz), 7.40 (1H, s), 9.11 (1H, brs), 10.45 (1H, brs), 12.81 (1H, brs) |
| 17-2 | 3-Me | | M: 251-254, ND δ: 2.29 (3H, s), 2.30-2.40 (4H, m), 2.40-2.50 (2H, m), 3.40-3.50 (2H, m), 3.50-3.60 (4H, m), 6.86 (1H, d, J=7.8Hz), 6.93 (1H, brs), 7.00-7.05 (1H, m), 7.18 (1H, t, J=7.8Hz), 7.41 (2H, s), 9.19 (1H, brs), 10.75 (1H, brs), 12.89 (1H, s) |
| 17-3 | 3-Me | | M: 279-283, ND δ: 2.89 (3H, s), 3.39 (2H, q, J=5.4Hz), 3.50-3.60 (2H, m), 4.65 (1H, brs), 6.71 (1H, brs), 6.80-6.87 (2H, m), 7.17 (1H, t, J=7.8Hz), 7.34 (1H, d, J=7.8Hz), 7.43 (1H, s), 9.10 (1H, brs), 10.28 (1H, brs), 12.81 (1H, s) |
| 17-4 | 3-Me | | M: 260-265, ND δ: 2.18 (6H, s), 2.29 (3H, s), 2.40-2.50 (2H, m), 3.10 (3H, s), 3.50-3.60 (2H, m), 6.85 (1H, d, J=7.3Hz), 7.00-7.10 (1H, m), 7.17 (1H, t, J=7.3Hz), 7.30-7.42 (2H, m), 9.20-9.50 (1H, m), 12.83 (1H, s) |
| 17-5 | 3-Me | | F: 345, ND δ: 0.90 (3H, d, J=6.9Hz), 2.18 (6H, s), 2.29 (3H, s), 2.75-2.80 (1H, m), 3.15-3.20 (1H, m), 3.30-3.40 (1H, m), 6.86 (1H, d, J=7.3Hz), 7.05 (1H, d, J=4.4Hz), 7.18 (1H, t, J=7.8Hz), 7.35 (1H, d, J=4.8Hz), 7.51 (1H, s), 9.16 (1H, s), 10.49 (1H, s), 12.90 (1H, s) |
| 17-6 | 3-Me | | F: 371, ND δ: 0.90-1.30 (3H, m), 1.50-2.00 (4H, m), 2.00-2.40 (5H, m), 2.50-3.50 (5H, m), 6.75-6.90 (2H, m), 7.05 (1H, s), 7.18 (1H, t, J=7.9Hz), 7.38-7.50 (2H, m), 9.16 (1H, s), 10.53 (1H, s), 12.90 (1H, s) |

表9 (続き)

| | | | |
|------|-------------------|--|--|
| 17-7 | 3-Me | | F:329, ND δ : 1.65-1.75 (1H, m), 2.00-2.15 (1H, m), 2.29 (3H, s), 2.80-3.15 (4H, m), 4.27 (1H, m), 6.84 (1H, d, J=7.3Hz), 6.98 (1H, d, J=4.9Hz), 7.18 (1H, t, J=7.8Hz), 7.30-7.55 (3H, m), 7.99 (1H, s), 9.35 (1H, d, J=4.9Hz), 12.86 (1H, s) |
| 17-8 | 3-Me | | F:385, ND δ : 1.05-1.25 (4H, m), 1.60-1.80 (3H, m), 2.16 (6H, s), 2.30-2.50 (5H, m), 3.50-3.60 (1H, m), 6.79 (1H, s), 6.86 (1H, d, J=7.8Hz), 7.05 (1H, d, J=4.9Hz), 7.18 (1H, t, J=7.8Hz), 7.36 (1H, d, J=7.8Hz), 7.45 (1H, s), 9.17 (1H, d, J=4.4Hz), 10.51 (1H, s), 12.93 (1H, s) |
| 17-9 | 3-Me | | F:371, ND δ : 1.50-1.80 (5H, m), 2.00-2.60 (10H, m), 4.00-4.50 (2H, m), 6.68 (1H, s), 6.85 (1H, d, J=7.8Hz), 7.00 (1H, s), 7.16 (1H, t, J=7.8Hz), 7.30-7.40 (1H, m), 7.45 (1H, s), 9.14 (1H, s), 10.37 (1H, brs), 12.78 (1H, s) |
| 18-1 | 3-Me | | F:417, ND δ : 1.60-1.90 (9H, m), 2.29 (3H, s), 2.73 (3H, s), 3.30-3.50 (4H, m), 6.70-7.00 (2H, m), 7.06 (1H, d, J=4.4Hz), 7.19 (1H, d, J=7.8Hz), 7.30-7.50 (2H, m), 9.17 (1H, d, J=4.4Hz), 10.63 (1H, s), 12.89 (1H, s) |
| 18-2 | 3-Me | | F:493, NC δ : 1.20-1.50 (9H, br), 2.26 (3H, s), 2.66-2.75 (2H, m), 2.77 (3H, s), 3.25-3.45 (2H, m), 5.60-5.70 (1H, m), 6.93 (1H, t, J=7.9Hz), 7.10-7.55 (6H, m), 9.20-9.38 (1H, br), 12.53 (1H, s) |
| 18-3 | 3-Me | | F:345, ND δ : 2.29 (6H, s), 2.86 (3H, s), 2.98 (3H, s), 4.21 (2H, d, J=4.4Hz), 6.86 (1H, d, J=7.3Hz), 7.05-7.35 (4H, m), 7.52 (1H, s), 9.16 (1H, d, J=4.4Hz), 10.76 (1H, s), 12.92 (1H, s) |
| 19-1 | 3-Br | | M:272-274, ND δ : 2.19 (6H, s), 2.46 (2H, t, J=5.8Hz), 3.41 (2H, d, J=5.1Hz), 6.95 (1H, brs), 7.14-7.40 (4H, m), 8.11 (1H, brs), 9.16 (1H, brs), 10.59 (1H, br), 13.12 (1H, s) |
| 19-2 | H | | F:317, ND δ : 2.18 (6H, s), 2.42-2.44 (2H, m), 3.39 (2H, d, J=5.1Hz), 6.86 (1H, brs), 7.02-7.06 (2H, m), 7.30 (2H, t, J=8.1Hz), 7.60 (2H, d, J=8.1Hz), 9.17 (1H, brs), 10.54 (1H, brs), 12.97 (1H, s) |
| 19-3 | 3-NO ₂ | | F:362, M:288-290 |
| 19-4 | 3-CF ₃ | | F:385, M:285-287 |

表9 (続き)

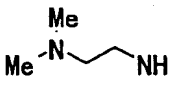
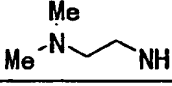
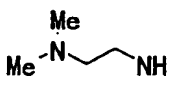
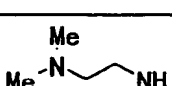
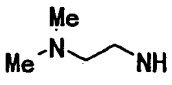
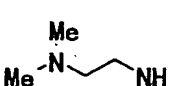
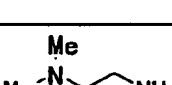
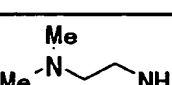
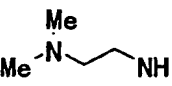
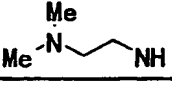
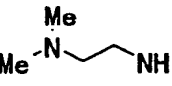

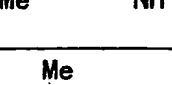
| | | | |
|-------|------------------------------|---|---|
| 19-5 | 3-I |  | F:443, M:260-262 |
| 19-6 | 3-MeO |  | F:347, M:234-236 |
| 19-7 | 4-Br |  | F:396, ND δ : 2.18 (6H, s), 2.43 (2H, t, J=5.8Hz), 3.39 (2H, d, J=5.1Hz), 6.93 (1H, brs), 7.12 (1H, d, J=3.7Hz), 7.45-7.47 (2H, m), 7.57-7.59 (2H, m), 9.17 (1H, brs), 10.64 (1H, br), 13.05 (1H, s) |
| 19-8 | 4-tBu |  | F:373, M:282-284 |
| 19-9 | 4-nBuO |  | F:389, M:235-237 |
| 19-10 | 3, 5-Me |  | F:345, ND δ : 2.18 (6H, s), 2.24 (6H, s), 2.44 (2H, t, J=5.9Hz), 3.42 (2H, d, J=5.1Hz), 6.68 (1H, brs), 6.87 (1H, brs), 7.05 (1H, d, J=3.7Hz), 7.25 (2H, brs), 9.18 (1H, brs), 10.51 (1H, br), 12.87 (1H, s) |
| 19-11 | 3, 5-Br |  | F:475, M:283-285 |
| 19-12 | 3, 5-MeO |  | F:377, M:275-277 |
| 19-13 | 3, 4-Cl |  | F:386, M:286-288 |
| 19-14 | 3-Cl, 4-CF ₃ S |  | F:451, M:285-287 |
| 19-15 | 3-Br, 4-Me |  | F:410, ND δ : 2.19 (6H, s), 2.30 (3H, s), 2.45 (2H, d, J=5.9Hz), 3.40 (2H, brs), 6.93 (1H, brs), 7.13 (1H, brs), 7.25-7.30 (2H, m), 8.12 (1H, brs), 9.15 (1H, brs), 10.56 (1H, br), 13.01 (1H, s) |
| 19-16 | 3-Br, 4-CF ₃ O |  | F:480, ND δ : 2.18 (6H, s), 2.46 (2H, brs), 3.42 (2H, brs), 7.02 (1H, brs), 7.21 (1H, brs), 7.55 (1H, m), 7.52 (1H, brs), 8.31 (1H, brs), 9.16 (1H, brs), 10.66 (1H, br), 13.23 (1H, s) |
| 19-17 | 3-MeO, 4-Cl |  | F:381, M:250-252 |

表9 (続き)

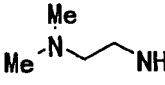
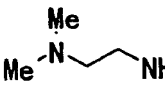
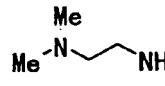
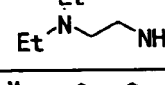
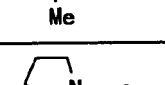
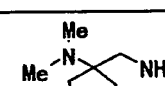
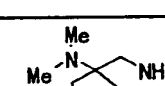
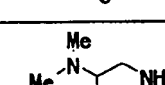
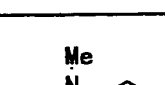
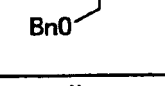
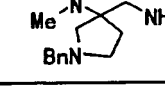
| | | | |
|-------|----------------|---|--|
| 19-18 | 3, 4, 5-Cl |  | F:420, ND δ : 2.19 (6H, s), 3.40 (2H, brs), 7.04 (1H, brs), 7.26 (1H, brs), 7.95 (2H, s), 9.13 (1H, brs), 10.67 (1H, br), 13.29 (1H, s) |
| 19-19 | 3, 5-Br, 4-MeO |  | F:505, ND δ : 2.19 (6H, s), 2.46-2.47 (2H, m), 3.40 (2H, brs), 3.77 (3H, s), 7.04 (1H, brs), 7.19 (1H, brs), 7.93 (2H, s), 9.14 (1H, brs), 10.50 (1H, br), 13.09 (1H, s) |
| 19-20 | 3, 5-Br, 4-Me |  | F:489, ND δ : 2.19 (6H, s), 2.45 (3H, s), 3.41 (2H, d, J=4.4Hz), 6.98 (1H, brs), 7.21 (1H, brs), 7.94 (2H, s), 9.13 (1H, brs), 10.61 (1H, br), 13.11 (1H, s) |
| 19-21 | 3-Me |  | F:359, M:219-221 |
| 19-22 | 3-Me |  | F:345, M:215-217 |
| 19-23 | 3-Me |  | F:357, M:227-229 |
| 19-24 | 3-Me |  | F:385, M:276-277 |
| 19-25 | 3-Me |  | F:403, M:273-275 (dec.) |
| 19-26 | 3-Me |  | F:407, M:277-279 |
| 19-27 | 3-Me |  | F:451, ND δ : 2.24 (3H, s), 2.29 (6H, s), 2.80-2.90 (1H, m), 3.44-3.50 (1H, m), 3.50-3.64 (2H, m), 4.47 (2H, s), 6.75-6.85 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m), 7.25-7.40 (6H, m), 7.47 (1H, s), 9.16 (1H, d, J=3.6Hz), 10.54 (1H, s), 12.92 (1H, s) |
| 19-28 | 3-Me |  | F:476, M:245-247 |

表 9 (続き)

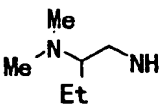
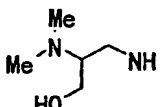
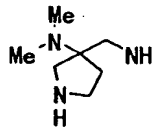
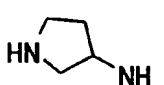
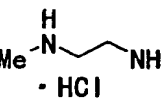
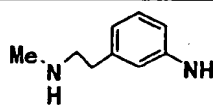
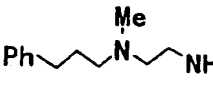
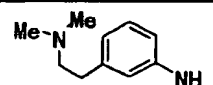
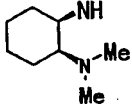
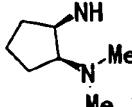
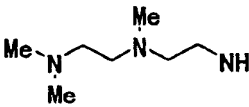
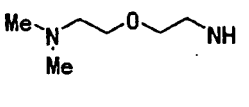
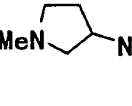
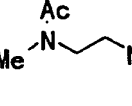
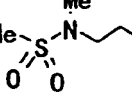
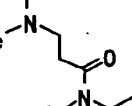
| | | | |
|-------|------|---|--|
| 19-29 | 3-Me |  | F: 359, ND δ : 0.88 (3H, t, J=7.3Hz), 1.05-1.23 (1H, m), 1.50-1.60 (1H, m), 2.22 (6H, s), 2.28 (3H, s), 2.46-2.50 (1H, m), 3.05-3.18 (1H, m), 3.50-3.64 (1H, m), 6.86 (1H, d, J=7.3Hz), 7.02-7.08 (1H, m), 7.16 (1H, t, J=7.8Hz), 7.37 (1H, d, J=7.9Hz), 7.49 (1H, s), 9.16 (1H, s), 10.51 (1H, s), 12.92 (1H, s) |
| 20-1 | 3-Me |  | F: 361, ND δ : 2.29 (6H, s), 2.30 (3H, s), 2.58-2.66 (1H, m), 3.20-4.50 (5H, m), 6.76-6.90 (2H, m), 7.04 (1H, s), 7.17 (1H, t, J=7.8Hz), 7.38 (1H, d, J=6.8Hz), 7.50 (1H, s), 9.16 (1H, s), 10.54 (1H, s), 12.92 (1H, s) |
| 20-2 | 3-Me |  | M: 240-242, ND δ : 1.32-1.50 (1H, m), 1.72-1.90 (1H, m), 2.21 (6H, s), 2.29 (3H, s), 2.56-2.66 (1H, m), 2.70-2.90 (3H, m), 3.00-3.60 (4H, m), 6.85 (1H, d, J=7.8Hz), 7.04 (1H, s), 7.18 (1H, t, J=7.8Hz), 7.34 (1H, d, J=7.8Hz), 7.53 (1H, s), 9.20 (1H, s), 12.90 (1H, s). |
| 20-3 | 3-Me |  | F: 329, ND δ : 1.65-1.75 (1H, m), 2.00-2.15 (1H, m), 2.29 (3H, s), 2.80-3.10 (4H, m), 4.27 (1H, s), 6.83 (1H, d, J=7.3Hz), 6.98 (1H, d, J=4.9Hz), 7.18 (1H, t, J=7.8Hz), 7.30-7.60 (3H, m), 7.99 (1H, s), 9.35 (1H, d, J=5.9Hz), 12.86 (1H, s) |
| 21-1 | 3-Me |  | F: 317, ND δ : 2.30 (3H, s), 2.52 (3H, d, J=1.9Hz), 3.11 (2H, t, J=5.9Hz), 3.59 (2H, q, J=5.3Hz), 6.87 (1H, d, J=7.3Hz), 7.11 (1H, d, J=4.4Hz), 7.12-7.26 (2H, m), 7.32-7.40 (2H, m), 8.69 (2H, brs), 9.18 (1H, d, J=4.4Hz), 11.01 (1H, brs), 12.91 (1H, s) |
| 21-2 | 3-Me |  | F: 393, M: 167-168 |
| 22-1 | 3-Me |  | F: 435, ND δ : 1.60-1.75 (2H, m), 2.19 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.30-2.36 (2H, m), 2.48-2.52 (2H, m), 2.56 (2H, t, J=8.3Hz), 3.35-3.45 (2H, m), 6.75 (1H, brs), 6.85 (1H, d, J=7.8Hz), 7.02-7.10 (1H, m), 7.12-7.28 (6H, m), 7.41 (2H, s), 9.17 (1H, s), 10.67 (1H, brs), 12.92 (1H, s) |
| 22-2 | 3-Me |  | F: 407, M: 123-124 |

表 9 (続き)

| | | | |
|------|------|---|--|
| 22-3 | 3-Me |  | F:385, M:259-261 |
| 22-4 | 3-Me |  | F:371, M:257-259 |
| 22-5 | 3-Me |  | F:388, ND δ : 2.11 (6H, s), 2.20 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.30-2.35 (2H, m), 2.40-2.60 (2H, m), 3.20-3.50 (2H, m), 6.81 (1H, s), 6.85 (1H, d, J=7.8Hz), 7.05 (1H, s), 7.18 (1H, t, J=7.8Hz), 7.35-7.45 (2H, m), 9.17 (1H, s), 12.91 (1H, s) |
| 22-6 | 3-Me |  | F:375, ND δ : 2.13 (6H, s), 2.29 (3H, s), 2.39 (2H, t, J=5.9Hz), 3.45-3.56 (4H, m), 6.85-6.90 (2H, m), 7.07 (1H, d, J=4.4Hz), 7.18 (1H, t, J=7.8Hz), 7.30-7.50 (2H, m), 9.16 (1H, d, J=3.9Hz), 10.45 (1H, brs), 12.90 (1H, s) |
| 22-7 | 3-Me |  | F:343, ND δ : 1.55-1.70 (1H, m), 2.20-2.30 (5H, m), 2.50-2.55 (2H, m), 2.60-2.70 (1H, m), 4.20-4.30 (1H, m), 6.86 (1H, d, J=7.3Hz), 7.00-7.10 (2H, m), 7.19 (1H, t, J=7.9Hz), 7.28-7.35 (1H, m), 7.49 (1H, s), 9.16 (1H, s), 10.21 (1H, s), 12.90 (1H, s) |
| 23-1 | 3-Me |  | F:359, ND δ : 1.85-1.95 (3H, m), 2.29 (3H, s), 2.70-2.90 (3H, m), 3.40-3.50 (4H, m), 6.80-6.90 (2H, m), 7.00-7.10 (1H, m), 7.16-7.24 (1H, m), 7.32-7.44 (2H, m), 9.10-9.22 (1H, m), 10.50-11.00 (1H, m), 12.80-13.00 (1H, m) |
| 23-2 | 3-Me |  | F:393, ND δ : 2.29 (3H, s), 2.74 (3H, s), 2.86 (3H, s), 3.20-3.30 (2H, m), 3.40-3.55 (2H, m), 6.80-6.90 (2H, m), 7.07 (1H, d, J=4.4Hz), 7.20 (1H, t, J=7.8Hz), 7.35 (1H, s), 7.40 (1H, d, J=7.8Hz), 9.17 (1H, d, J=4.4Hz), 10.73 (1H, s), 12.90 (1H, s) |
| 24 | 3-Me |  | F:402, ND δ : 2.00-2.20 (6H, m), 2.29 (3H, s), 2.65-3.00 (5H, m), 3.40-3.60 (4H, m), 6.80-7.20 (3H, m), 7.19 (1H, t, J=7.7Hz), 7.30-7.44 (2H, m), 7.32-7.44 (2H, m), 9.18 (1H, d, J=4.3Hz), 10.63 (1H, s), 12.85-12.95 (1H, m) |

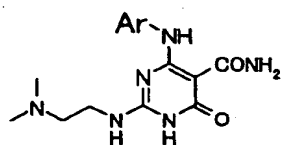


表 10

| EX | ArNH | Data | EX | ArNH | Data |
|------|------|----------------------|------|------|----------------------|
| 25-1 | | F: 323 M: 279-281 | 25-3 | | F: 361 M: 246-248 |
| 25-2 | | F: 357 M: 272-274 | 25-4 | | F: 405 M: 290-292 |

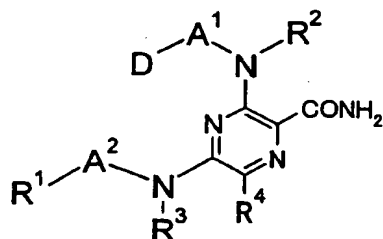


表 11

| Ex | $R^1-A^2-N-R^3$ | $D-A^1-N-R^2$ | R^4 | Data |
|------|-----------------|---------------|-------|---|
| 26-1 | | TOINH | H | F: 315, ND δ : 2.19 (6H, s), 2.29 (3H, s), 2.47 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.45 (2H, m), 6.79 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.16 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.23 (1H, brs), 7.36 (1H, s), 7.48 (1H, brd), 7.53 (1H, brs), 7.64 (1H, brs), 7.68 (1H, brs), 11.42 (1H, s) |
| 26-2 | | | H | F: 335, ND δ : 2.20 (6H, s), 2.47-2.51 (2H, m), 3.44-3.48 (2H, m), 6.99-7.02 (1H, m), 7.27-7.43 (4H, m), 7.74 (2H, s), 8.10 (1H, s), 11.63 (1H, s) |
| 26-3 | | | H | F: 331, ND δ : 2.19 (6H, s), 2.44-2.51 (2H, m), 3.44-3.49 (2H, m), 3.76 (3H, s), 6.53-6.56 (1H, m), 7.07-7.24 (3H, m), 7.39 (1H, s), 7.49-7.50 (1H, m), 7.64 (1H, s), 7.69 (1H, s), 11.51 (1H, s) |

表 1 1 (続き)

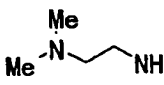
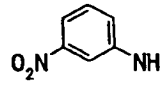
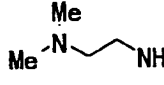
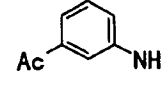
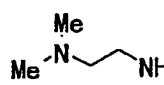
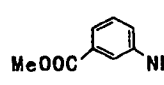
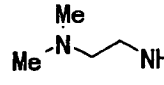
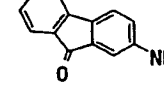
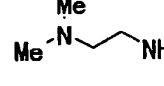
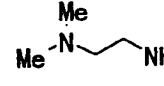
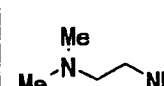
| | | | | |
|-------|---|---|---|---|
| 26-4 |  |  | H | F:346, ND δ :2.19 (6H, s), 2.49-2.52 (2H, m), 3.51-3.56 (2H, m), 7.38 (1H, s), 7.51-7.57 (2H, m), 7.72-7.82 (4H, m), 9.11 (1H, s), 11.88 (1H, s) |
| 26-5 |  |  | H | FN:341, ND δ :2.18 (6H, s), 2.44-2.55 (2H, m), 2.59 (3H, s), 3.50 (2H, dd), 7.30 (1H, brs), 7.40-7.46 (2H, m), 7.58 (1H, d), 7.68 (1H, brs), 7.81 (1H, brs), 7.82 (1H, d), 8.39 (1H, s), 11.63 (1H, s) |
| 26-6 |  |  | H | F:359, ND δ :2.18 (6H, s), 2.44-2.52 (2H, m), 3.51 (2H, dd), 3.86 (3H, s), 7.31 (1H, brs), 7.40-7.47 (2H, m), 7.56 (1H, d), 7.65-7.77 (3H, m), 8.62 (1H, s), 11.67 (1H, s) |
| 26-7 |  |  | H | F:403, ND δ :2.21 (6H, s), 2.46-2.55 (2H, m), 3.49 (2H, dd), 7.26-7.35 (2H, m), 7.45 (1H, s), 7.53-7.58 (2H, m), 7.62-7.78 (5H, m), 8.20 (1H, s), 11.75 (1H, s) |
| 26-8 |  | BnNH | H | F:315, ND δ :2.10 (6H, s), 2.30-2.33 (2H, m), 2.30-2.35 (2H, m), 4.60 (2H, d, J=6.4Hz), 6.92 (1H, s), 7.14 (1H, s), 7.19-7.33 (5H, m), 7.42 (1H, s), 9.12-9.15 (1H, m) |
| 26-9 |  | Ph-CH2-NH2 | H | F:329, ND δ :2.17 (6H, s), 2.42-2.47 (2H, m), 2.83-2.86 (2H, m), 3.40-3.45 (2H, m), 3.56-3.61 (2H, m), 6.85 (1H, s), 7.13 (1H, s), 7.18-7.37 (7H, m), 8.79-8.82 (1H, m) |
| 26-10 |  | cHexNH | H | F:307, ND δ :1.20-1.37 (5H, m), 1.55-1.68 (3H, m), 1.90-1.93 (2H, m), 2.18 (6H, s), 2.40 (2H, t, J=6.8Hz), 3.34-3.39 (2H, m), 3.82-3.88 (1H, m), 6.84 (1H, s), 7.08 (1H, s), 7.31 (1H, s), 7.37 (1H, s), 8.73 (1H, d, J=7.3Hz) |

表 1 1 (続き)

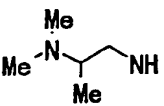
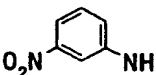
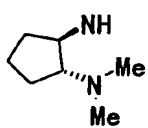
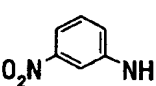
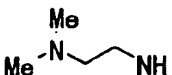

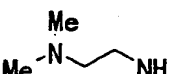
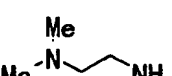

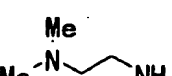

| | | | | |
|-------|---|---|---|--|
| 26-11 |  |  | H | F:360, ND δ : 0.97 (3H, d, J=6.8Hz), 2.19 (6H, s), 2.81-2.86 (1H, m), 3.35-3.47 (2H, m), 4.34 (1H, t, J=4.9Hz), 7.37 (1H, s), 7.53-7.57 (2H, m), 7.67-7.70 (2H, m), 7.79-7.82 (2H, m), 9.17 (1H, s), 11.88 (1H, s) |
| 26-12 |  |  | H | F:386, ND δ : 1.40-1.45 (1H, m), 1.53-1.69 (3H, m), 1.78-1.82 (1H, m), 2.16 (6H, s), 2.77-2.79 (1H, m), 4.33-4.35 (1H, m), 7.36 (1H, s), 7.44 (1H, s), 7.53-7.62 (2H, m), 7.77-7.82 (2H, m), 7.97 (1H, d, J=7.3Hz), 9.25 (1H, s), 11.93 (1H, s) |
| 26-13 |  | ToI NH |  | F:419, ND δ : 2.23 (6H, s), 2.33 (3H, s), 2.56 (2H, t, J=6.3Hz), 3.64 (2H, q, J=6.4Hz), 6.88 (1H, d, J=2.4Hz), 6.93 (1H, d, J=7.3Hz), 7.26 (1H, t, J=8.3Hz), 7.45-7.65 (5H, m), 7.65-7.85 (3H, m), 9.50 (1H, t, J=5.3Hz), 11.76 (1H, s) |
| 26-14 |  | ToI NH | CH ₂ OH | F:345, ND δ : 2.19 (6H, s), 2.30 (3H, s), 2.46-2.55 (2H, m), 3.53 (2H, q, J=6.3Hz), 4.46 (2H, d, J=5.4Hz), 5.24 (1H, t, J=5.3Hz), 6.78 (1H, d, J=7.3Hz), 7.05 (1H, t, J=5.4Hz), 7.16 (1H, t, J=7.8Hz), 7.25 (1H, s), 7.46-7.53 (2H, m), 7.88 (1H, s), 11.35 (1H, s) |
| 26-15 |  | ToI NH |  | F:359, ND δ : 1.37 (3H, d, J=6.4Hz), 2.19 (6H, s), 2.29 (3H, s), 2.48-2.52 (2H, m), 3.53 (2H, q, J=6.4Hz), 4.75 (1H, quint, J=6.4Hz), 5.49 (1H, d, J=6.3Hz), 6.78 (1H, d, J=7.8Hz), 7.16 (1H, t, J=7.8Hz), 7.20-7.28 (2H, m), 7.40-7.52 (2H, m), 7.80 (1H, d, J=1.9Hz), 11.30 (1H, s) |
| 26-16 |  | ToI NH |  | F:373, ND δ : 1.49 (6H, s), 2.20 (6H, s), 2.29 (3H, s), 2.50-2.55 (2H, m), 3.53 (2H, q, J=6.3Hz), 5.74 (1H, s), 6.77 (1H, d, J=7.4Hz), 7.16 (1H, t, J=7.8Hz), 7.28 (1H, s), 7.42-7.55 (3H, m), 7.88 (1H, t, J=4.9Hz), 7.88 (1H, s), 11.24 (1H, s) |

表 1 1 (続き)

| | | | | |
|-------|--|-------|--|--|
| 26-17 | | ToINH | | F:401, ND δ : 2.21 (6H, s), 2.30 (3H, s), 2.45-2.55 (2H, m), 3.45-4.00 (9H, m), 4.57-4.63 (1H, m), 6.79 (1H, d, J=7.3Hz), 7.13-7.24 (2H, m), 7.31-7.24 (2H, m), 7.31 (1H, s), 7.47-7.53 (2H, m), 7.58 (1H, s), 11.37 (1H, s) |
| 26-18 | | ToINH | (CH ₂) ₄ COOMe | F:429, ND δ : 1.55-1.75 (4H, m), 2.19 (6H, s), 2.29 (3H, s), 2.37 (2H, t, J=6.8Hz), 2.45-2.60 (2H, m), 3.45-3.55 (2H, m), 3.59 (3H, s), 6.76 (1H, d, J=7.3Hz), 7.07 (1H, t, J=5.4Hz), 7.14 (1H, t, J=7.8Hz), 7.26 (1H, s), 7.45-7.52 (2H, m), 7.56 (1H, s), 11.22 (1H, s) |
| 26-19 | | ToINH | CF ₃ | F:383, ND δ : 2.17 (6H, s), 2.32 (3H, s), 2.42-2.50 (2H, m), 3.54 (2H, dd), 6.90 (1H, d), 7.10-7.17 (1H, m), 7.21 (1H, t), 7.46-7.63 (4H, m), 11.62 (1H, s) |
| 26-20 | | ToINH | Me | F:329, ND δ : 2.19 (6H, s), 2.24 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.46-2.53 (2H, m), 3.53 (2H, dd), 6.76 (1H, d), 7.04 (1H, t), 7.13 (1H, t), 7.21 (1H, brs), 7.44-7.52 (2H, m), 7.61 (1H, brs), 11.24 (1H, s) |
| 26-21 | | | Me | F:374, ND δ : 0.94 (2H, d, J=6.4Hz), 2.18 (6H, s), 2.29 (3H, s), 2.90-3.00 (1H, m), 2.90-3.10 (2H, m), 6.86 (1H, s), 7.37 (1H, s), 7.53 (1H, t, J=7.9Hz), 7.70-7.80 (3H, m), 9.04 (1H, t, J=2.0Hz), 11.69 (1H, s) |
| 26-22 | | ToINH | Et | F:343, ND δ : 1.19 (3H, t, J=7.4Hz), 2.19 (6H, s), 2.29 (3H, s), 2.40-2.55 (4H, m), 3.52 (2H, q, J=6.8Hz), 6.76 (1H, d, J=7.3Hz), 7.08 (1H, t, J=5.9Hz), 7.14 (1H, t, J=7.8Hz), 7.25 (1H, s), 7.45-7.52 (2H, m), 7.56 (1H, s), 11.22 (1H, s) |
| 26-23 | | ToINH | nPr | F:357, ND δ : 0.95 (3H, d, J=7.3Hz), 1.67 (2H, sex, J=7.4Hz), 2.19 (6H, s), 2.29 (3H, s), 2.45-2.55 (4H, m), 3.52 (2H, q, J=6.4Hz), 6.75 (1H, d, J=7.8Hz), 7.08 (1H, t, J=5.9Hz), 7.13 (1H, t, J=7.8Hz), 7.24 (1H, s), 7.45-7.50 (2H, m), 7.53 (1H, s), 11.21 (1H, s) |

表 1 1 (続き)

| | | | | |
|-------|--|-------|-------|--|
| 26-24 | | ToINH | CN | F:340, ND δ : 2.17 (6H, s), 2.32 (3H, s), 2.44-2.55 (2H, m), 3.50 (2H, dd), 6.92 (1H, d), 7.22 (1H, t), 7.46-7.54 (2H, m), 7.62 (1H, s), 7.76 (1H, brt), 7.97 (1H, s), 11.87 (1H, s) |
| 26-25 | | ToINH | COOEt | F:387, ND δ : 1.33 (3H, t), 2.20 (6H, s), 2.32 (3H, s), 2.46-2.54 (2H, m), 3.57 (2H, dd), 4.29 (2H, dd), 6.90 (1H, d), 7.24 (1H, t), 7.48-7.58 (3H, m), 7.71 (1H, brs), 8.59 (1H, brt), 11.72 (1H, s) |
| 27-1 | | PhNH | Me | M:189-190, ND δ : 2.20 (6H, s), 2.24 (3H, s), 2.45-2.50 (2H, m), 3.52 (2H, q, J=5.0Hz), 6.94 (1H, t, J=5.0Hz), 7.00-7.05 (1H, m), 7.21 (1H, brs), 7.26 (2H, t, J=10.0Hz), 7.61 (1H, brs), 7.66 (2H, d, J=10.0Hz), 11.28 (1H, s) |
| 27-2 | | PhNH | Ph | M:173-175, ND δ : 2.18 (6H, s), 2.45-2.55 (2H, m), 3.50 (2H, q, J=5.8Hz), 6.90 (1H, t, J=5.3Hz), 6.98 (1H, t, J=7.2Hz), 7.25-7.50 (6H, m), 7.60-7.75 (5H, m), 11.46 (1H, s) |
| 28 | | ToINH | Cl | F:349, ND δ : 2.18 (6H, s), 2.30 (3H, s), 2.46-2.52 (2H, m), 3.52 (2H, dd), 6.83 (1H, d), 7.13-7.20 (1H, m), 7.36-7.50 (4H, m), 7.61 (1H, brs), 11.38 (1H, s) |
| 29 | | ToINH | F | F:333, ND δ : 2.18 (6H, s), 2.29 (3H, s), 2.45-2.53 (2H, m), 3.52 (2H, dd), 6.79 (1H, d), 7.15 (1H, t), 7.29 (1H, brs), 7.40-7.53 (3H, m), 7.88 (1H, brt), 11.35 (1H, s) |
| 30 | | ToINH | CHO | F:343, ND δ : 2.20 (6H, s), 2.32 (3H, s), 2.48-2.52 (2H, m), 3.60 (2H, q, J=5.8Hz), 6.93 (1H, d, J=7.8Hz), 7.25 (1H, t, J=7.8Hz), 7.50-7.60 (2H, m), 7.74 (1H, s), 8.11 (1H, s), 8.79 (1H, t, J=5.4Hz), 9.63 (1H, s), 12.03 (1H, s) |

表 1 1 (続き)

| | | | | |
|------|--|-------|----------------------------|--|
| 31 | | ToINH | $(\text{CH}_2)_2$ COOMe | F:415, NC δ : 1.23 (3H, t, J=6.8Hz), 2.29 (6H, s), 2.34 (3H, s), 2.59 (2H, t, J=5.8Hz), 2.75-2.85 (4H, m), 3.58 (2H, q, J=5.9Hz), 5.12 (1H, s), 5.65 (1H, s), 6.80 (1H, d, J=7.3Hz), 7.18 (1H, t, J=7.9Hz), 7.46 (1H, s), 7.51 (1H, s), 7.58 (1H, d, J=7.9Hz), 10.84 (1H, s) |
| 32-1 | | ToINH | $(\text{CH}_2)_2$ COOH | F:387, ND δ : 2.20 (6H, s), 2.29 (3H, s), 2.45-2.55 (2H, m), 2.60-2.76 (4H, m), 3.54 (2H, q, J=6.9Hz), 6.76 (1H, d, J=7.3Hz), 7.14 (1H, t, J=7.8Hz), 7.20-7.33 (2H, m), 7.40-7.50 (3H, m), 11.18 (1H, s) |
| 32-2 | | ToINH | COOH | F:359, ND δ : 2.32 (3H, s), 2.38 (6H, s), 2.77 (2H, brs), 3.66 (2H, dd), 6.91 (1H, d), 7.25 (1H, t), 7.50-7.60 (3H, m), 8.76-8.82 (2H, m), 11.0-12.0 (1H, brs), 11.92 (1H, s) |
| 33 | | ToINH | | F:421, ND δ : 2.16 (6H, s), 2.27 (3H, s), 2.30-2.50 (2H, m), 3.40-3.50 (2H, m), 5.78 (1H, d, J=5.8Hz), 6.39 (1H, d, J=5.9Hz), 6.76 (1H, d, J=7.3Hz), 7.12-7.51 (10H, m), 7.96 (1H, d, J=2.0Hz), 11.31 (1H, s) |
| 34 | | ToINH | | F:355, ND δ : 2.12 (3H, s), 2.18 (6H, s), 2.30 (3H, s), 2.45-2.50 (2H, m), 3.49 (2H, q, J=6.4Hz), 5.35 (1H, s), 5.43 (1H, s), 6.79 (1H, d, J=7.3Hz), 6.87 (1H, t, J=5.3Hz), 7.14-7.20 (1H, m), 7.33 (1H, d, J=1.9Hz), 7.50-7.52 (2H, m), 7.63 (1H, d, J=1.9Hz), 11.37 (1H, s) |
| 35-1 | | ToINH | Bn | F:405, ND δ : 2.14 (6H, s), 2.28 (3H, s), 2.44 (2H, t, J=6.9Hz), 3.48 (2H, q, J=6.3Hz), 3.96 (2H, s), 6.76 (1H, d, J=7.3Hz), 7.05 (1H, t, J=5.4Hz), 7.10-7.40 (6H, m), 7.45-7.55 (3H, m), 11.23 (1H, s) |
| 35-2 | | ToINH | iPr | F:357, ND δ : 1.17 (6H, t, J=6.8Hz), 2.19 (6H, s), 2.29 (3H, s), 2.45-2.50 (2H, m), 3.04 (1H, sep, J=6.3Hz), 3.53 (2H, q, J=6.9Hz), 6.76 (1H, d, J=7.3Hz), 7.10-7.16 (2H, m), 7.27 (1H, d, J=2.5Hz), 7.45-7.55 (3H, m), 11.20 (1H, s) |

表 1 2

| Ex | Structure | Data |
|----|-----------|---|
| 36 | | M: 243-247, ND δ : 2.30 (3H, s), 3.27 (3H, s), 3.45 (2H, q, J=5.0 Hz), 3.61 (2H, q, J=5.0 Hz), 4.77 (1H, t, J=5.0 Hz), 6.85 (1H, d, J=5.0 Hz), 7.10 (1H, d, J=5.0 Hz), 7.18 (1H, t, J=5.0 Hz), 7.30 (2H, q, J=5.0 Hz), 7.52 (1H, s), 7.62 (1H, t, J=5.0 Hz), 9.24 (1H, d, J=5.0 Hz), 12.85 (1H, brs) |
| 37 | | F: 345, ND δ : 2.16 (6H, s), 2.32 (3H, s), 2.46 (2H, t, J=6.8 Hz), 3.25 (3H, s), 3.40-3.60 (2H, m), 6.86 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.11 (1H, d, J=4.4 Hz), 7.17 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.37-7.42 (2H, m), 7.54-7.60 (1H, m), 9.23 (1H, d, J=4.4 Hz), 12.85 (1H, s) |
| 38 | | F: 314, ND δ : 2.19 (6H, s), 2.44-2.49 (2H, m), 3.41-3.45 (2H, m), 5.89 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.67-6.73 (2H, m), 7.02 (2H, s), 7.08-7.12 (1H, m), 7.46 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.52 (1H, s), 7.75 (1H, d, J=8.8 Hz), 11.51 (1H, s) |
| 39 | | M: 179-181, ND δ : 2.18 (6H, s), 2.32 (3H, s), 2.44-2.47 (2H, m), 3.40-3.55 (2H, m), 6.93 (1H, d), 7.23 (1H, t), 7.53-7.57 (2H, m), 7.67 (1H, brs), 8.02 (1H, brs), 8.33 (1H, brs), 11.45 (1H, brs) |

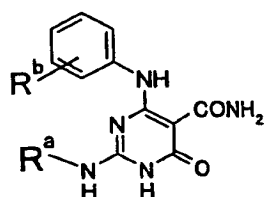


表 1 3

| R ^a NH | R ^b | R ^a NH | R ^b | R ^a NH | R ^b |
|-------------------|--------------------------|-------------------|--------------------------|-------------------|--------------------------|
| | 3, 4-Me | | 3, 4-Me | | 3, 4-Me |
| | 3, 4, 5-Cl | | 3, 4, 5-Cl | | 3, 4, 5-Cl |
| | 3-Me, 4-Br | | 3-Me, 4-Br | | 3-Me, 4-Br |
| | 3-Br, 4-Me | | 3-Br, 4-Me | | 3-Br, 4-Me |
| | 3-MeOOC, 4-Me | | 3-MeOOC, 4-Me | | 3-MeOOC, 4-Me |
| | 3-NO ₂ , 4-Me | | 3-NO ₂ , 4-Me | | 3-NO ₂ , 4-Me |
| | 3, 4-Me | | 3, 4-Me | | 3, 4-Me |
| | 3, 4, 5-Cl | | 3, 4, 5-Cl | | 3, 4, 5-Cl |
| | 3-Me, 4-Br | | 3-Me, 4-Br | | 3-Me, 4-Br |
| | 3-Br, 4-Me | | 3-Br, 4-Me | | 3-Br, 4-Me |
| | 3-MeOOC, 4-Me | | 3-MeOOC, 4-Me | | 3-MeOOC, 4-Me |
| | 3-NO ₂ , 4-Me | | 3-NO ₂ , 4-Me | | 3-NO ₂ , 4-Me |
| | 3, 4-Me | | 3, 4-Me | | 3, 4-Me |
| | 3, 4, 5-Cl | | 3, 4, 5-Cl | | 3, 4, 5-Cl |
| | 3-Me, 4-Br | | 3-Me, 4-Br | | 3-Me, 4-Br |
| | 3-Br, 4-Me | | 3-Br, 4-Me | | 3-Br, 4-Me |
| | 3-MeOOC, 4-Me | | 3-MeOOC, 4-Me | | 3-MeOOC, 4-Me |
| | 3-NO ₂ , 4-Me | | 3-NO ₂ , 4-Me | | 3-NO ₂ , 4-Me |
| | 3, 4-Me | | 3, 4-Me | | 3, 4-Me |
| | 3, 4, 5-Cl | | 3, 4, 5-Cl | | 3, 4, 5-Cl |
| | 3-Me, 4-Br | | 3-Me, 4-Br | | 3-Me, 4-Br |
| | 3-Br, 4-Me | | 3-Br, 4-Me | | 3-Br, 4-Me |
| | 3-NO ₂ , 4-Me | | 3-NO ₂ , 4-Me | | 3-NO ₂ , 4-Me |
| | 3, 4-Me | | 3, 4-Me | | 3, 4-Me |
| | 3, 4, 5-Cl | | 3, 4, 5-Cl | | 3, 4, 5-Cl |
| | 3-Me, 4-Br | | 3-Me, 4-Br | | 3-Me, 4-Br |
| | 3-Br, 4-Me | | 3-Br, 4-Me | | 3-Br, 4-Me |
| | 3-NO ₂ , 4-Me | | 3-NO ₂ , 4-Me | | 3-NO ₂ , 4-Me |
| | 3, 4-Me | | 3, 4-Me | | 3, 4-Me |
| | 3, 4, 5-Cl | | 3, 4, 5-Cl | | 3, 4, 5-Cl |
| | 3-Me, 4-Br | | 3-Me, 4-Br | | 3-Me, 4-Br |
| | 3-Br, 4-Me | | 3-Br, 4-Me | | 3-Br, 4-Me |
| | 3-NO ₂ , 4-Me | | 3-NO ₂ , 4-Me | | 3-NO ₂ , 4-Me |
| | 3, 4-Me | | 3, 4-Me | | 3, 4-Me |
| | 3, 4, 5-Cl | | 3, 4, 5-Cl | | 3, 4, 5-Cl |
| | 3-Me, 4-Br | | 3-Me, 4-Br | | 3-Me, 4-Br |
| | 3-Br, 4-Me | | 3-Br, 4-Me | | 3-Br, 4-Me |
| | 3-NO ₂ , 4-Me | | 3-NO ₂ , 4-Me | | 3-NO ₂ , 4-Me |

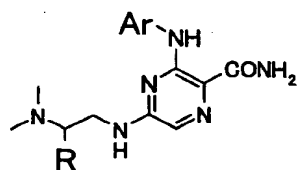


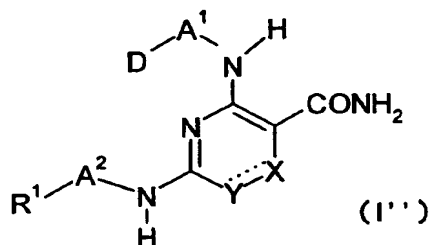
表 14

| ArNH | R | ArNH | R | ArNH | R |
|------|----|------|----|------|----|
| | H | | H | | H |
| | Me | | Me | | Me |
| | Et | | Et | | Et |
| | H | | H | | H |
| | Me | | Me | | Me |
| | Et | | Et | | Et |
| | H | | H | | H |
| | Me | | Me | | Me |
| | Et | | Et | | Et |
| | H | | H | | H |
| | Me | | Me | | Me |
| | Et | | Et | | Et |
| | H | | H | | H |
| | Me | | Me | | Me |
| | Et | | Et | | Et |
| | H | | H | | H |
| | Me | | Me | | Me |
| | Et | | Et | | Et |
| | H | | H | | H |
| | Me | | Me | | Me |
| | Et | | Et | | Et |
| | H | | H | | H |
| | Me | | Me | | Me |
| | Et | | Et | | Et |
| | H | | H | | H |
| | Me | | Me | | Me |
| | Et | | Et | | Et |
| | H | | H | | H |
| | Me | | Me | | Me |
| | Et | | Et | | Et |

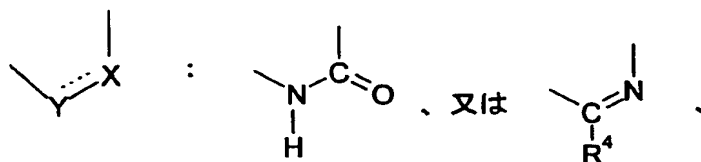
を有しても良い低級アルキル、 $-C(=O)-O$ -置換基を有しても良い低級アルキル、 $-SO_2$ -置換基を有しても良い低級アルキル、 $-C(=O)$ -置換基を有しても良いヘテロアリール、置換基を有しても良いシクロアルキル、置換基を有しても良いアリール、置換基を有しても良いヘテロアリール、置換基を有しても良い低級アルキル- O -置換基を有しても良い低級アルキル、

但し、 R^5 が水素原子の場合は R^6 は水素原子以外の基を意味する)

3. 下記一般式(1')で示される請求の範囲1に記載される含窒素複素環誘導体又はその塩。



(上記式中の記号は、それぞれ以下の意味を有する。)



D : 置換基を有しても良いアリール、又は置換基を有しても良いヘテロアリール、

R^1 : $-N(R^5)R^6$ 、

A^1 : 結合、

A^2 : 置換基を有しても良い低級アルキレン、又は



E環 : 置換基を有しても良いシクロアルキレン、

R^4 、 R^5 、及び R^6 : 同一又は異なって、置換基を有しても良い低級アルキル、

但し、 R^5 が水素原子の場合は R^6 は水素原子以外の基を意味する)

4. 2- [(2-ジメチルアミノエチル) アミノ] -6- (3-メチルアニリノ) -4-ピリミドン-5-カルボキサミド、6- (4-ブロモアニリノ) -2- [(2-ジメチルアミノエチル) アミノ] -4-ピリミドン-5-カルボキサミド、6- (3,5-ジブロモアニリノ) -2- [(2-ジメチルアミノエチル) アミノ] -4-ピリミドン-5-カルボキサミド、6- (3,4-ジクロロアニリノ) -2- [(2-ジメチルアミノエチル) アミノ] -4-ピリミドン-5-カルボキサミド、6- (3-ブロモ-4-メチルアニリノ) -2- [(2-ジメチルアミノエチル) アミノ] -4-ピリミドン-5-カルボキサミド、2- [(2-ジメチルアミノエチル) アミノ] -6- (3,4,5-トリクロロアニリノ) -4-ピリミドン-5-カルボキサミド、6- (3,5-ジブロモ-4-メチルアニリノ) -2- [(2-ジメチルアミノエチル) アミノ] -4-ピリミドン-5-カルボキサミド、6- (3,5-ジブロモ-4-メトキシアニリノ) -2- [(2-ジメチルアミノエチル) アミノ] -4-ピリミドン-5-カルボキサミド、2- [(2-ジメチルアミノシクロペンチル) アミノ] -6- (3-メチルアニリノ) -4-ピリミドン-5-カルボキサミド、2- [(2-ジメチルアミノプロピル) アミノ] -6- (3-メチルアニリノ) -4-ピリミドン-5-カルボキサミド、2- [(2-ジメチルアミノブチル) アミノ] -6- (3-メチルアニリノ) -4-ピリミドン-5-カルボキサミド、2- [(2-ジメチルアミノ-3-メチル) ブチル] アミノ] -6- (3-メチルアニリノ) -4-ピリミドン-5-カルボキサミド、5- [(2-ジメチルアミノエチル) アミノ] -3- (3-メチルアニリノ) ピラジン-2-カルボキサミド、6-クロロ-5- [(2-ジメチルアミノエチル) アミノ] -3- (3-メチルアニリノ) ピラジン-2-カルボキサミド、6-シアノ-5- [(2-ジメチルアミノエチル) アミノ] -3- (3-メチルアニリノ) ピラジン-2-カルボキサミド、5- [(2-ジメチルアミノエチル) アミノ] -3- (3-メトキシカルボニルアニリノ) ピラジン-2-カルボキサミド、5- [(2-ジメチルアミノエチル) アミノ] -3- (3-ニトロアニリノ) ピラジン-2-カルボキサミド、5- [(2-ジメチルアミノエチル) アミノ] -3- (3-メチルアニリノ) -6-メチルピラジン-2-カルボキサミド、5- [(2-ジメチルアミノエチル) アミノ] -3- (3-メチルアニリノ) -6-エチルピラジン-2-カルボキサミド又はそれらの塩。

5. 請求の範囲1に記載される含窒素複素環誘導体又はその塩を有効成分とする医薬組成物。

6. プロテインキナーゼC阻害作用を有する請求の範囲4記載の医薬組成物。

7. 糖尿病性合併症の治療に用いられる請求の範囲4記載の医薬組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/03768

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ C07D213/82, 239/42, 47, 48, 403/12, 405/12, 409/12, 401/12,
A61K31/455, 505, 506, 5377, A61P43/00, 9/10, 29/00, 35/00, 13/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ C07D213/00-82, 239/00-48, 403/00-12, 405/00-12, 409/00-12,
401/00-12, A61K31/00-5377

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| PX | WO, 99/31073, A1 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO.), 24 June, 1999 (24.06.99) & AU, 99/15071, A1 Claims and the whole document | 1-3, 5 |
| X | GB, 1377505, A (BADICHE ANILIN- & SODA-FABRIC AKTIENGESELLSCHAFT), 18 December, 1974 (18.12.74) & JP, 49-94677, A & US, 3853895, A page 25, example 169a; page 40, example 269; page 41, examples 282, 283 | 1 |
| A | JP, 7-76562, A (CIBA-GEIGY AG), 20 March, 1995 (20.03.95) & EP, 600832, A1 | 1-7 |
| A | WO, 95/17888, A1 (BEECHAM CORPORATION), 06 July, 1995 (06.07.95) & EP, 738144, A4 & JP, 9-507846, A | 1-7 |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
25 August, 2000 (25.08.00)

Date of mailing of the international search report
12 September, 2000 (12.09.00)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JPO0/03768

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int Cl.⁷ C07D213/82, 239/42, 47, 48, 403/12, 405/12, 409/12, 401/12, A61K31/455, 505, 506, 5377, A61P43/00, 9/10, 29/00, 35/00, 13/12

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int Cl.⁷ C07D213/00-82, 239/00-48, 403/00-12, 405/00-12, 409/00-12, 401/00-12, A61K31/00-5377

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|-----------------|--|------------------|
| PX | WO, 99/31073, A1 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO.) 24. 6月. 1999 (24. 06. 99) &AU, 99/15071, A1 請求の範囲および文献の全記載を参照。 | 1-3, 5 |

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

25. 08. 00

国際調査報告の発送日

12.09.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

齋藤 恵

4P 9164

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

| C (続き) . 関連すると認められる文献 | | |
|-----------------------|---|------------------|
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
| X | GB, 1377505, A (BADICHE ANILIN- & SODA-FABRIC AKTIENGESELLSCHAFT) 18. 12月. 1974 (18. 12. 74) &JP, 49-94677, A &US, 3853895, A 第25頁実施例169 a、第40頁実施例269、第41頁実施例282、283を参照。 | 1 |
| A | JP, 7-76562, A (CIBA-GEIGY AG) 20. 3月. 1995 (20. 03. 95) &EP, 600832, A1 | 1-7 |
| A | WO, 95/17888, A1 (BEECHAM CORPORATION) 6. 7月 1995 (06. 07. 95) &EP, 738144, A4 &JP, 9-507846, A | 1-7 |